(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390216 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.27

(22) Дата подачи заявки
2021.07.02

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ИНДАЗОЛ-5-ИЛ)-6-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-1,7-НАФТИРИДИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ СПЛАЙСИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

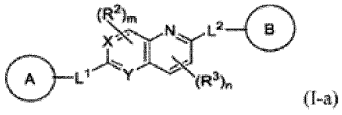
(31) **63/047,898; 63/072,921; 63/126,495**
(32) **2020.07.02; 2020.08.31; 2020.12.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/040364**
(87) **WO 2022/006550 2022.01.06**

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

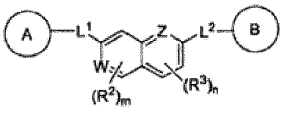
(72) Изобретатель:
Рейнолдс Доминик, Силер Майкл У., Агравал Анант А., Вайанкур Фредерик, Смит Питер, Хоппер Аллен Т., Праджапати Судип, Вискосил Степан (US)

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

(57) В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I-a) и формулы (II) и их фармацевтические композиции. Настоящее изобретение дополнительно раскрывает соединения формулы (I-a) и (II) и их композиции для применения в способах модулирования сплайсинга нуклеиновой кислоты, например сплайсинга pre-mRNA, а также указанные соединения для применения в способах лечения, например пролиферативных заболеваний, таких как, например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез, неврологических заболеваний или нарушений, таких как, например, болезнь Хантингтона, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомной 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. Иллюстративные соединения представляют собой, например, производные 2-(индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,7-нафтиридина и подобных соединений.



(I-a)



(II)

202390216 A1

202390216 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576837EA/042

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(ИНДАЗОЛ-5-ИЛ)-6-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-1,7-НАФТИРИДИНА И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ СПЛАЙСИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет в отношении заявки на патент США № 63/047898, поданной 2 июля 2020 года; заявки на патент США № 63/072921, поданной 31 августа 2020 года; и заявки на патент США № 63/126495, поданной 16 декабря 2020 года. Раскрытие каждой из вышеуказанных заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

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

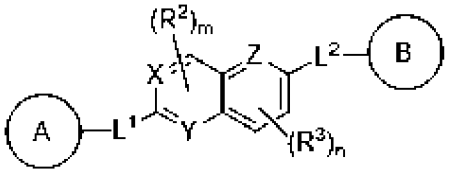
Сущность изобретения

В настоящем изобретении описаны соединения и связанные с ними композиции, которые, среди прочего, обеспечивают модулирование сплайсинга нуклеиновых кислот, например сплайсинга pre-mRNA, а также способы их применения. В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения формулы (I) или (II) 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) и (II) 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 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), (II) 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), (II) 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), (II) 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.

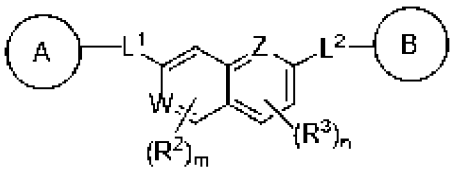
В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I),



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

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

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (II),



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

таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L^1, L^2, W, Z, 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 формулы (I) или (II) 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 терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой 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) или (III) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II), например, в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани). В некоторых вариантах осуществления присутствие соединения формул (I) или (II) 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) или (II), 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) или (II) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение влечет за собой нежелательный или аберрантный сплайсинг. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез. В других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения заболевания, нарушения или состояния, отличного от пролиферативного. В еще других вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы лечения и/или предупреждения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомных болезни или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, почечного заболевания или нарушения со стороны почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы обеспечения регуляции со снижением экспрессии (например, уровня или скорости продуцирования) белка-мишени с помощью соединения формул (I) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) 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) или (II) или его фармацевтически приемлемыми солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером или фармацевтической композицией на его основе. В определенных вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно включают инструкции для введения соединения формул (I) или (II) 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 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 2018/226622, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972, WO 2019/005993, WO 2019/005980, WO 2020/005882, WO 2020/005877, WO 2020/005873 и WO 2020/004594, каждое из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. 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 2018/226622, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972, WO 2019/005993, WO 2019/005980, WO 2020/005882, WO 2020/005877, WO 2020/005873 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 "C_1-C_6алкил" охватывает C_1-, C_2-, C_3-, C_4-, C_5-, C_6-, C_1-C_6-, C_1-C_5-, C_1-C_4-, C_1-C_3-, C_1-C_2-, C_2-C_6-, C_2-C_5-, C_2-C_4-, C_2-C_3-, C_3-C_6-, C_3-C_5-, C_3-C_4-, C_4-C_6-, C_4-C_5- и C_5-$_6$алкил.

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

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

Применяемый в данном документе "алкенил" относится к радикалу, представляющему собой углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 24 атомов углерода, одну или несколько углерод-углеродных двойных связей и не содержащему тройных связей ("C_2-C_{24}алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-10 атомов углерода ("C_2-C_{10}алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-8 атомов углерода ("C_2-C_8алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2-6 атомов углерода ("C_2-C_6алкенил"). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа содержит 2 атома углерода ("C_2алкенил"). Одна или несколько углерод-углеродных двойных связей могут быть внутренними (такими как в 2-бутениле) или концевыми (такими как в 1-бутениле). Примеры C_2-C_4алкенильных групп включают этенил (C_2), 1-пропенил (C_3), 2-пропенил (C_3), 1-бутенил (C_4), 2-бутенил (C_4), бутадиенил (C_4) и т. п. Примеры C_2-C_6алкенильных групп включают вышеуказанные C_{2-4}алкенильные группы, а также

пентенил (C_5), пентадиенил (C_5), гексенил (C_6) и т. п. Дополнительные примеры алкенила включают гептенил (C_7), октенил (C_8), октатриенил (C_8) и т. п. В каждом случае алкенильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный алкенил") или замещена ("замещенный алкенил") одним или несколькими заместителями, например, для примера, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C_1-C_{10}алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C_2-C_6алкенил.

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

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

Применяемый в данном документе термин "гетероалкил" относится к нециклической устойчивой прямой или разветвленной цепи или их комбинации, включающей по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом,

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

Применяемый в данном документе "арил" относится к радикалу, представляющему собой моноциклическую или полициклическую (например, бициклическую или трициклическую) 4n+2 ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6, 10 или 14 общих π-электронов в циклической матрице), содержащему 6-14 атомов углерода в кольце и ноль гетероатомов, предусмотренных в ароматической кольцевой системе ("C_6-C_{14}арил"). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит шесть атомов углерода в кольце ("C_6арил"; например, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит десять атомов углерода в кольце ("C_{10}арил"; например, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа содержит четырнадцать атомов углерода в кольце ("C_{14}арил"; например, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например, C_6-C_{10}-членный арил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. В каждом случае арильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный арил") или замещена ("замещенный арил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный C_6-C_{14}арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный C_6-C_{14}арил.

Применяемый в данном документе "гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-10-членную моноциклическую или бициклическую 4n+2 ароматическую кольцевую систему (например, содержащую 6 или 10 общих π-электронов в циклической матрице), содержащему атомы углерода в кольце и 1-4 гетероатомов в

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

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

хиноксалинил, фталазинил и хиназолинил. Другие иллюстративные гетероарильные группы включают гем и производные гема.

Применяемый в данном документе "циклоалкил" относится к радикалу, представляющему собой неароматическую циклическую углеводородную группу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода в кольце ("C_3-C_{10}циклоалкил") и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-8 атомов углерода в кольце ("C_3-C_8циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C_3-C_6циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 3-6 атомов углерода в кольце ("C_3-C_6циклоалкил"). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа содержит 5-10 атомов углерода в кольце ("C_5-C_{10}циклоалкил"). Циклоалкильная группа может быть описана как, например, C_4-C_7-членный циклоалкил, где термин "членный" относится к отличным от водорода кольцевым атомам в рамках фрагмента. Иллюстративные C_3-C_6циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил (C_3), циклопропенил (C_3), циклобутил (C_4), циклобутенил (C_4), циклопентил (C_5), циклопентенил (C_5), циклогексил (C_6), циклогексенил (C_6), циклогексадиенил (C_6) и т. п. Иллюстративные C_3-C_8 циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C_3-C_6циклоалкильные группы, а также циклогептил (C_7), циклогептенил (C_7), циклогептадиенил (C_7), циклогептатриенил (C_7), циклооктил (C_8), циклооктенил (C_8), кубанил (C_8), бицикло[1.1.1]пентанил (C_5), бицикло[2.2.2]октанил (C_8), бицикло[2.1.1]гексанил (C_6), бицикло[3.1.1]гептанил (C_7) и т. п. Иллюстративные C_3-C_{10} циклоалкильные группы включают без ограничения вышеуказанные C_3-C_8циклоалкильные группы, а также циклононил (C_9), циклононенил (C_9), циклодецил (C_{10}), циклодеценил (C_{10}), октагидро-1*H*-инденил (C_9), декагидронафталинил (C_{10}), спиро[4.5]деканил (C_{10}) и т. п. Как иллюстрируют вышеуказанные примеры в определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является либо моноциклической ("моноциклический циклоалкил"), либо содержит конденсированную, мостиковую или спиро- кольцевую систему, такую как бициклическая система ("бициклический циклоалкил"), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. "Циклоалкил" также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, определенное выше, конденсировано с одним или несколькими арильными группами, где точка присоединения находится в циклоалкильном кольце, и в таких случаях число атомов углерода продолжает обозначать число атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. В каждом случае циклоалкильная группа может быть независимо необязательно замещена, т. е. незамещена ("незамещенный циклоалкил") или замещена ("замещенный циклоалкил") одним или несколькими заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C_3-C_{10}циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C_3-C_{10}циклоалкил.

Применяемый в данном документе "гетероциклил" относится к радикалу,

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

Иллюстративные 3-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазолинил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без

ограничения пиперазинил, морфолинил, дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклильные группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклильные группы, конденсированные с C_6арильным кольцом (также называемые в данном документе 5,6-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклильные группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемые в данном документе 6,6-бициклическое гетероциклильное кольцо), включают без ограничения тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т. п.

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

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

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

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

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

Применяемый в данном документе термин "азотистое основание", применяемый в данном документе, представляет собой азотсодержащие биологические соединения, которые оказываются присоединенными к сахару в нуклеозиде - основном структурном

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

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

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

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

Алкильная, алкенильная, алкинильная, галогеналкильная, гетероалкильная, циклоалкильная, гетероциклильная, арильная и гетероарильная группы, определенные в данном документе, необязательно замещены. В целом, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что по меньшей мере один атом водорода, присутствующий в группе (например, при атоме углерода или азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который при замещении приводит к образованию устойчивого соединения, например соединения, которое не подвергается спонтанному преобразованию, как, например, посредством перегруппировки, циклизации, элиминации или другой реакции. Если не указано иное, "замещенная" группа содержит заместитель при одном или нескольких замещаемых положениях группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре замещено, то заместитель является одинаковым или отличными при каждом положении.

Термин "замещенный" предусмотрен включать замещение всеми допустимыми заместителями для органических соединений, такими как любые из заместителей, описанных в данном документе, которые приводят к образованию устойчивого соединения. Настоящее изобретение предусматривает любые и все такие комбинации с целью получения устойчивого соединения. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь заместители, представляющие собой водород, и/или любой подходящий заместитель, описанный в данном документе, который удовлетворяет валентности гетероатомов и приводит к образованию устойчивого фрагмента.

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

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

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

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

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

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

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

Соединение, описанное в данном документе, также может содержать одно или несколько изотопных замещений. Например, H может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{1}H, ^{2}H (D или дейтерий) и ^{3}H (T или тритий); C может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{11}C, ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C; O может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O; N может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{14}N и ^{15}N; F может присутствовать в любой изотопной форме, включая ^{18}F, ^{19}F и т. п.

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

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

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

Термин "сольват" относится к формам соединения, которые связаны с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Это физическое связывание может включать связывание с помощью водородных связей. Традиционные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, DMSO, THF, диэтиловый эфир и т. п. Соединения формулы (I) или (II) 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·0,5 H_2O)), и полигидраты (x представляет собой число, равняющееся больше 1, например дигидраты (R·2 H_2O) и гексагидраты (R·6 H_2O)).

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

Другие определения

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

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

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

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

котором применяется прибор или устройство, например масс-спектрометр для получения данных масс-спектрометрии.

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

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

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

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

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

называют в уровне техники белками, которых существует множество типов.

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

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

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

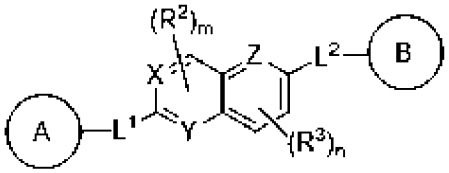
заболевания или состояния, например, в случае превентивного лечения. Например, средство лечения может быть введено восприимчивому индивидууму до начала проявления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или учитывая генетические или другие факторы восприимчивости). Лечение также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

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

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

Соединения

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

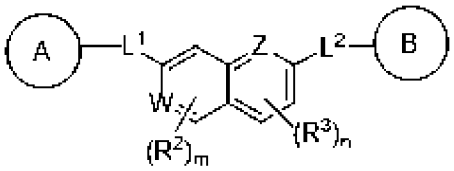


(I), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет

собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует, представляет собой C_1-C_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5; каждый из X, Y и Z представляет собой N или C(R^6), где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ 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^7; 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, 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 -$S(O)_xR^D$; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, -OR^A или -NR^BR^C; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или -OR^A; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ 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^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или

несколькими R^9; 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_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; m равняется 0 или 1; n равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 и 2. В одном варианте осуществления если X представляет собой CH, каждый из и Y, и Z независимо представляет собой N, один из L^1 и L^2 независимо не представляет собой $N(CH_3)$ или O. В одном варианте осуществления если X представляет собой CH, каждый из и Y, и Z независимо представляют собой N, L^1 не представляет собой $N(CH_3)$ или O. В одном варианте осуществления если X представляет собой CH, каждый из и Y, и Z независимо представляет собой N, L^2 не представляет собой $N(CH_3)$ или O. В одном варианте осуществления если X представляет собой CH, каждый из и Y, и Z независимо представляет собой N, каждый из L^1 и L^2 независимо не представляет собой $N(CH_3)$ или O.

В другом аспекте в настоящем изобретении описано соединение формулы (II),



(II), или его фармацевтически приемлемая 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_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, $-C(O)N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)N(R^4)$- или C_1-C_6алкилен-$N(R^4)C(O)N(R^4)$-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5; каждый из W и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из W и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$ или $-NR^BR^C$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленциклоалкил, C_1-C_6алкиленгетероциклил, $-OR^A$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; 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_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

Как в общем описано в данном документе, для соединений формулы (I) и (II) каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил,

каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1.

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

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

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

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

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

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

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

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

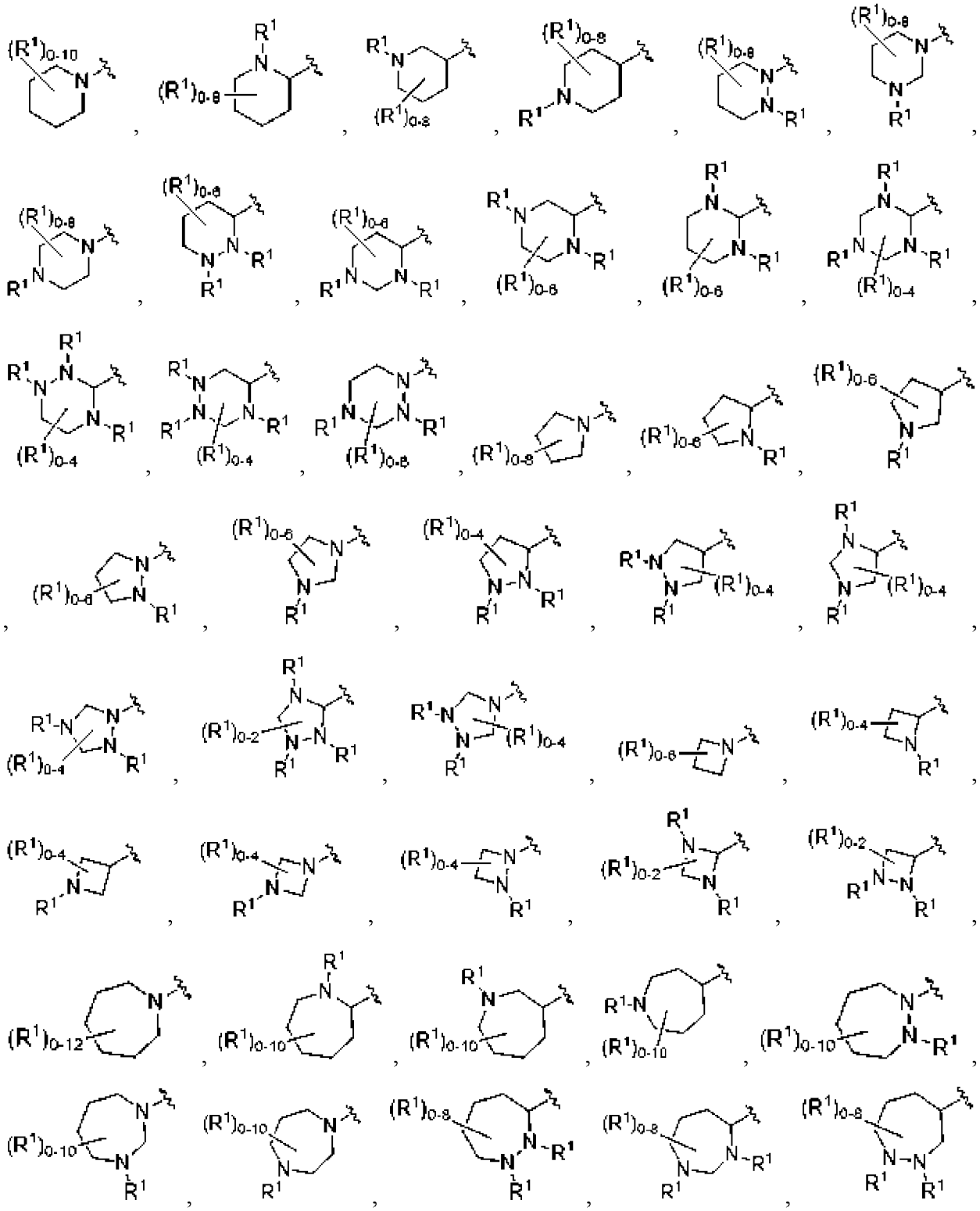
осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления A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

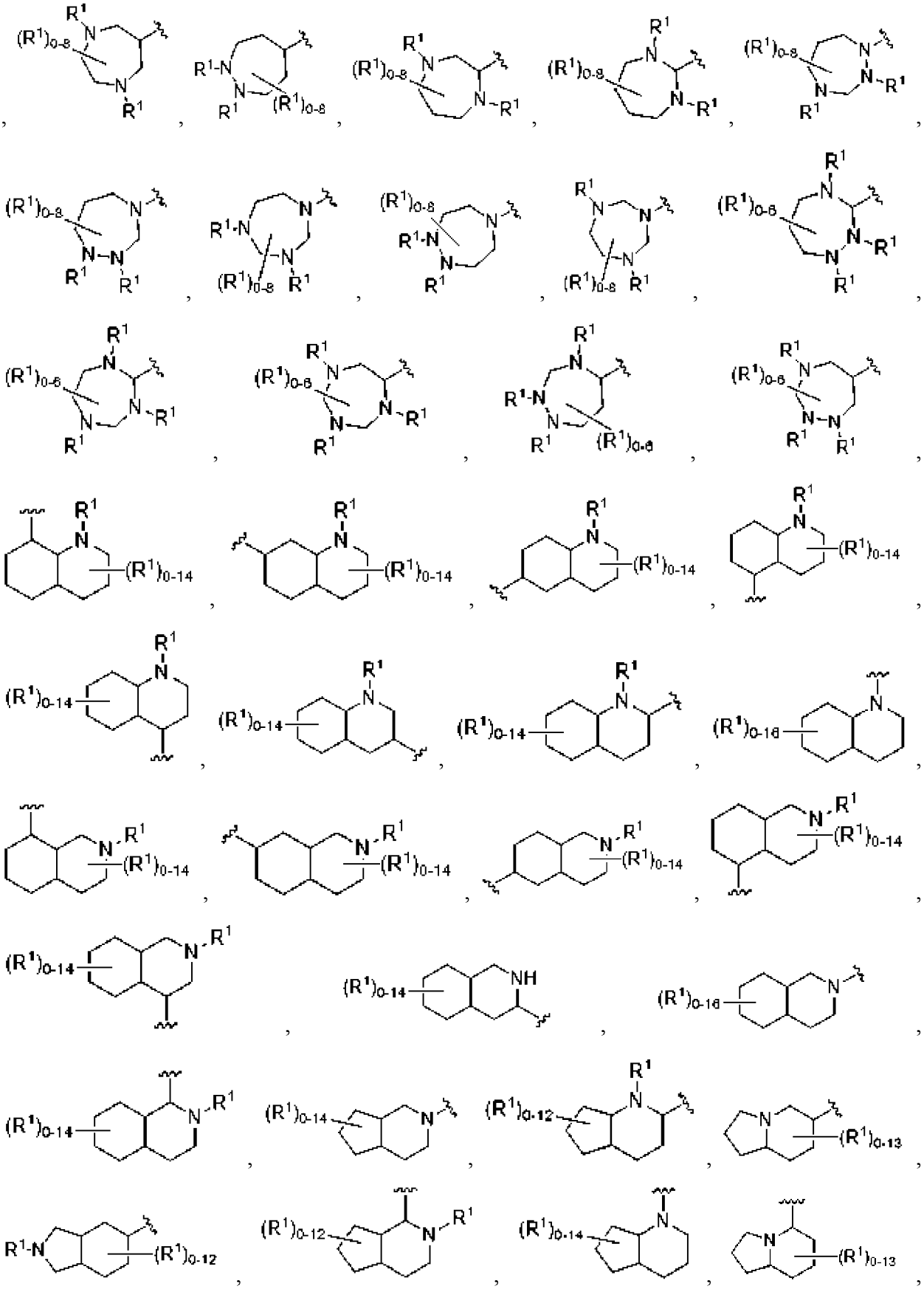
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный азотсодержащий гетероциклил, например 6-членный гетероциклил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах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

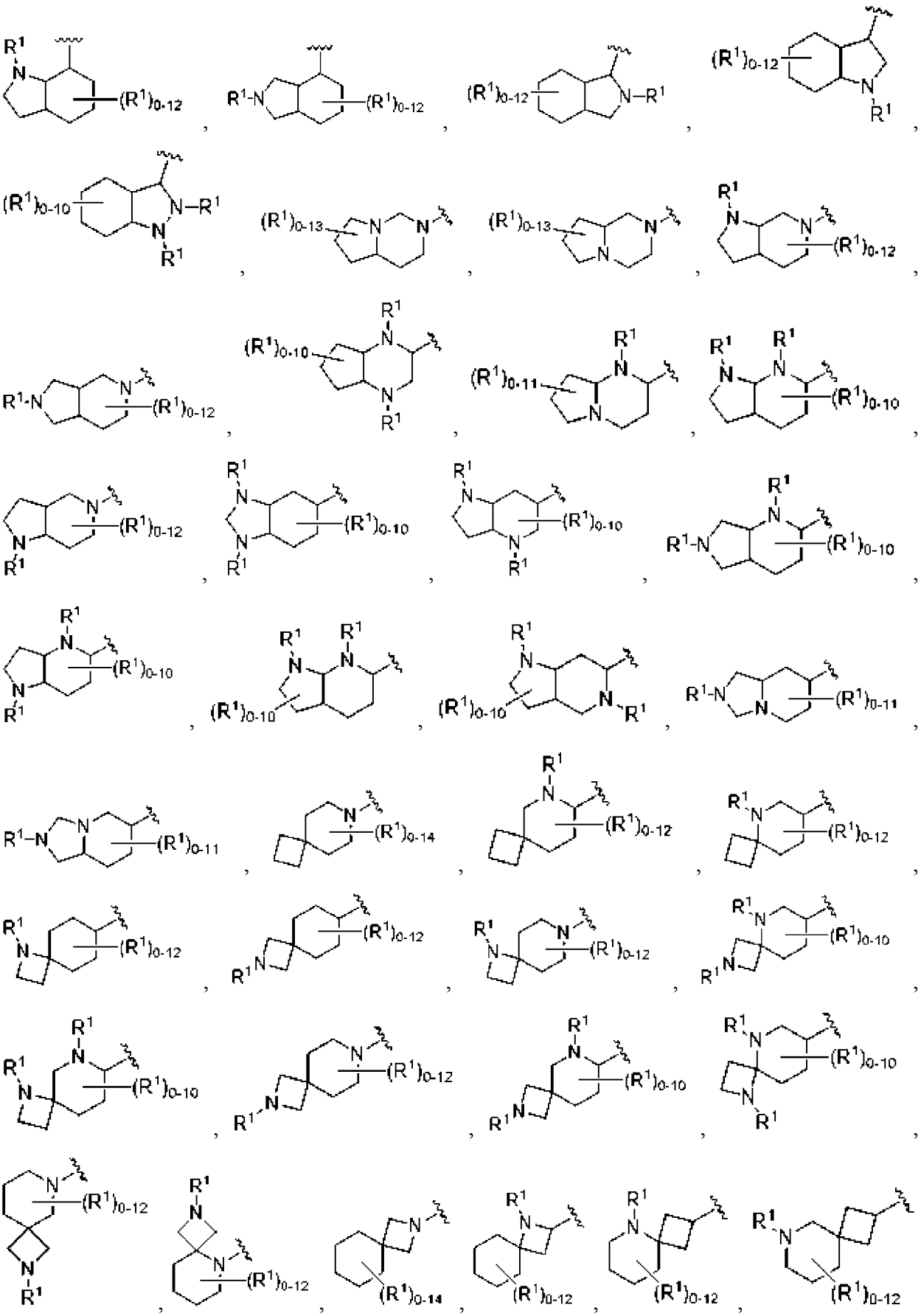
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько атомов азота. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом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

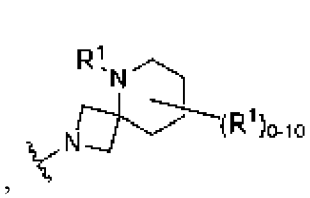
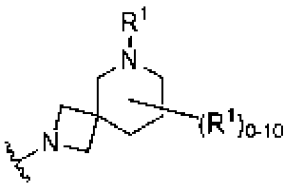
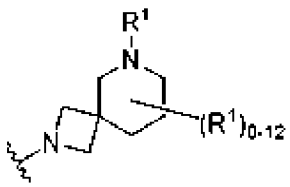
осуществления один или несколько атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила или гетероарила замещены, например, с помощью R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, содержащий один или несколько дополнительных гетероатомов,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

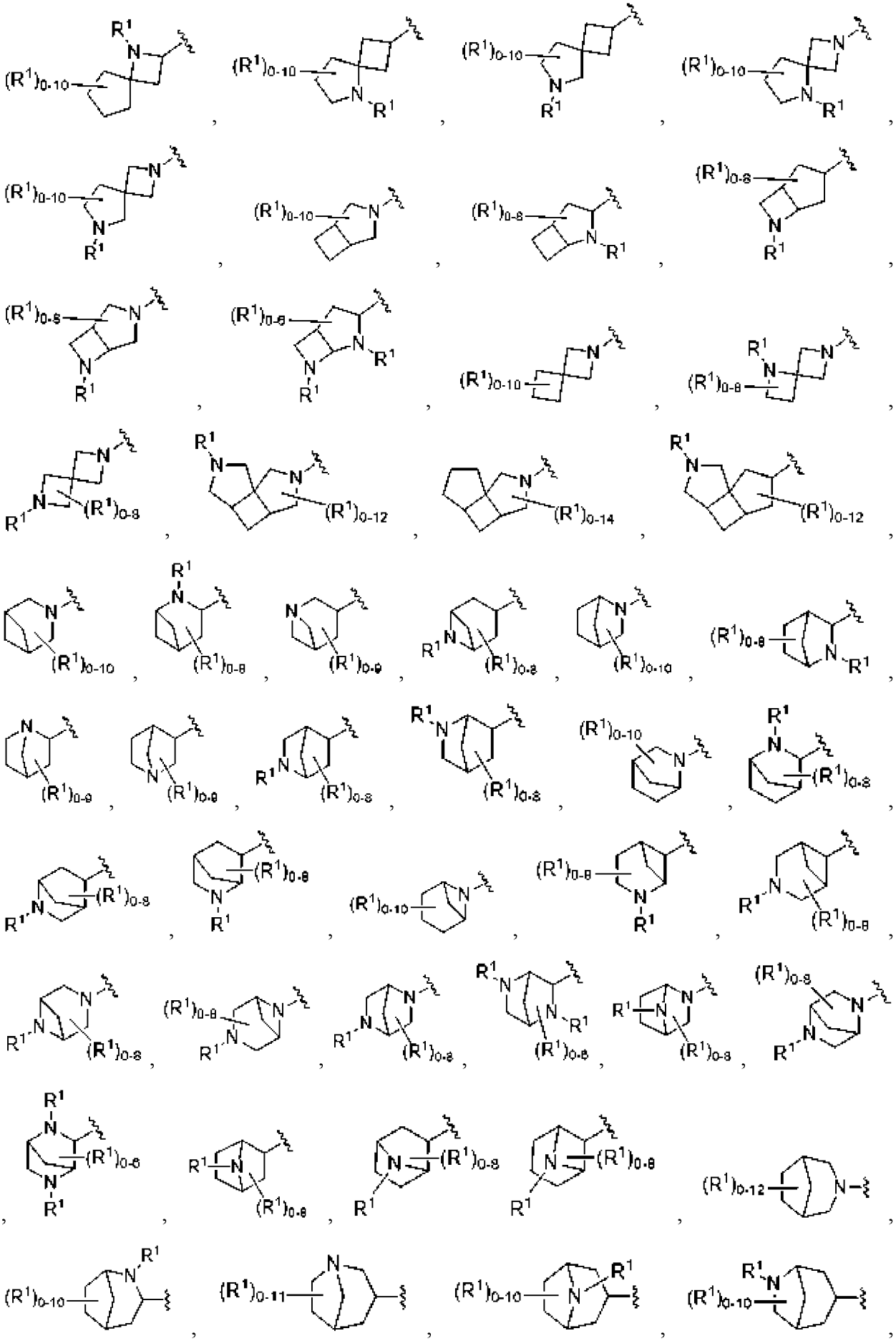
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо выбран из

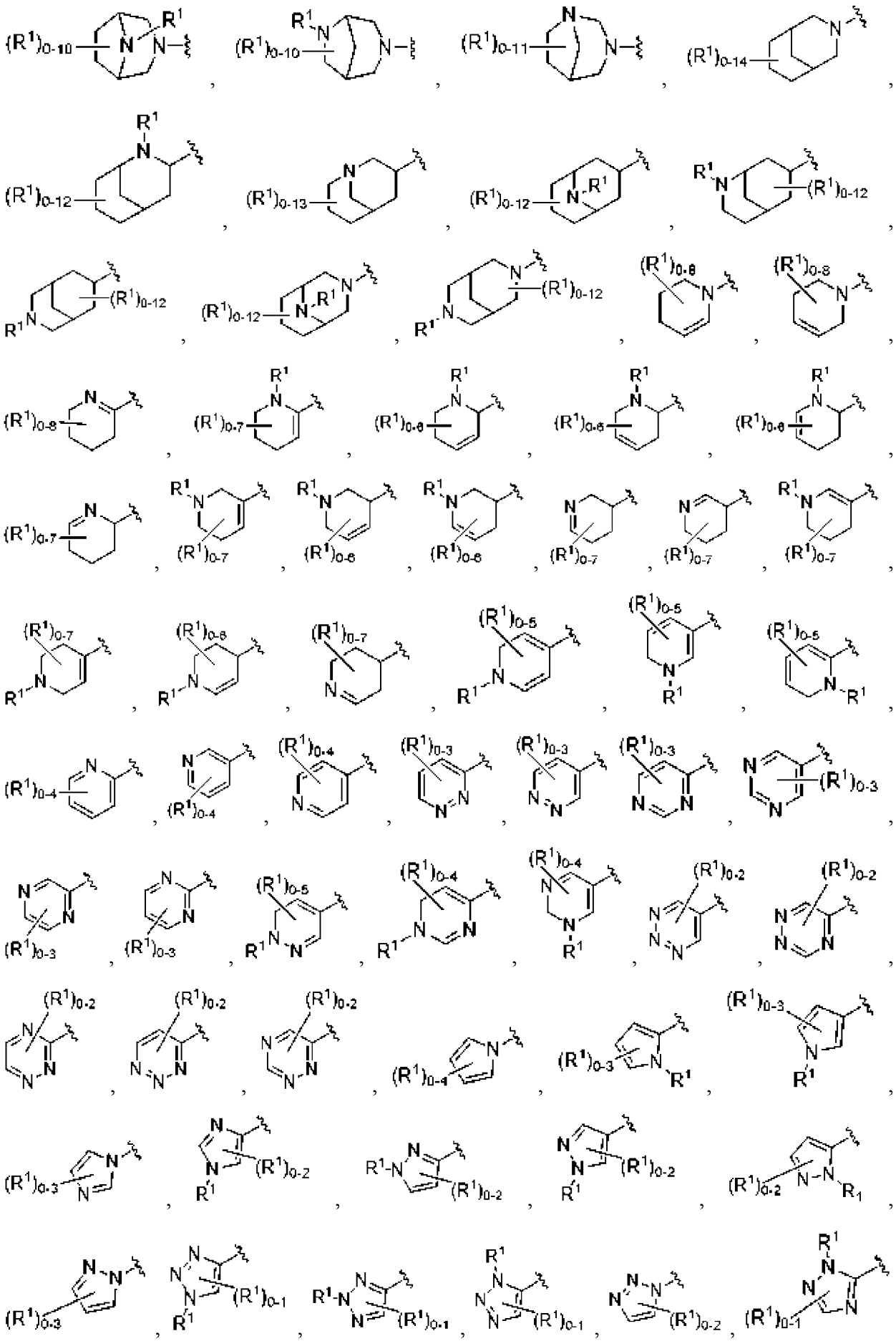


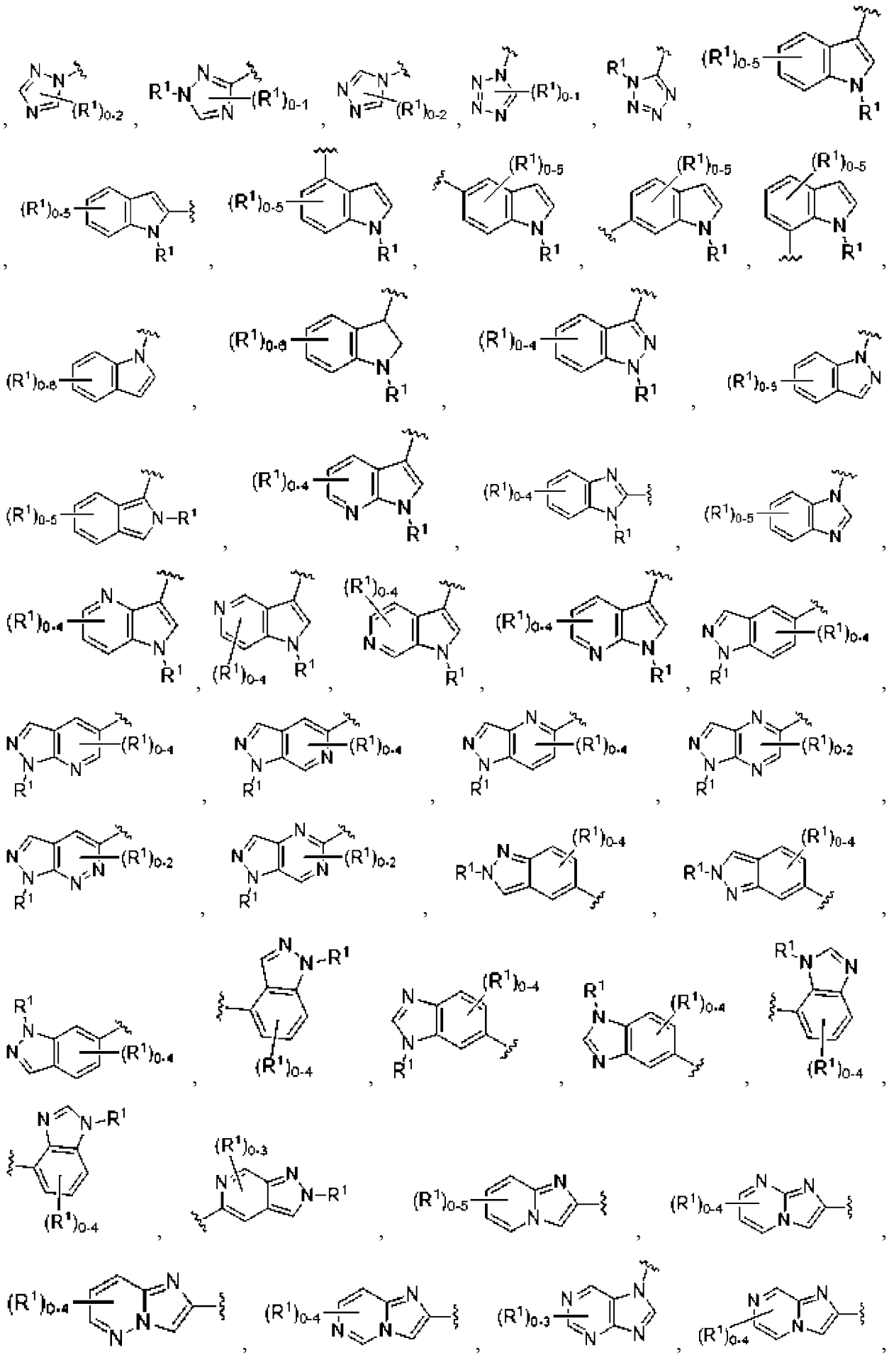


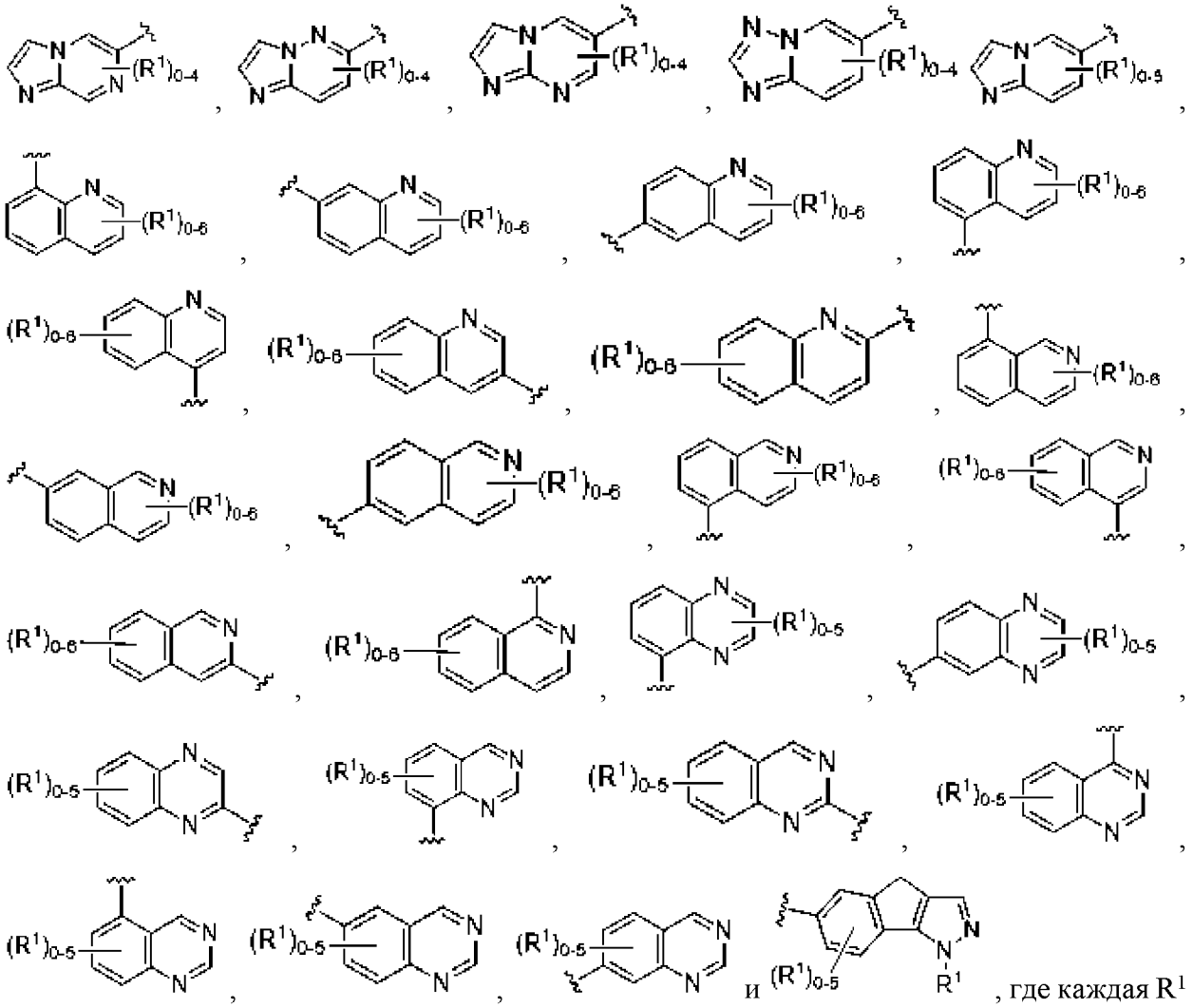



,

,

,



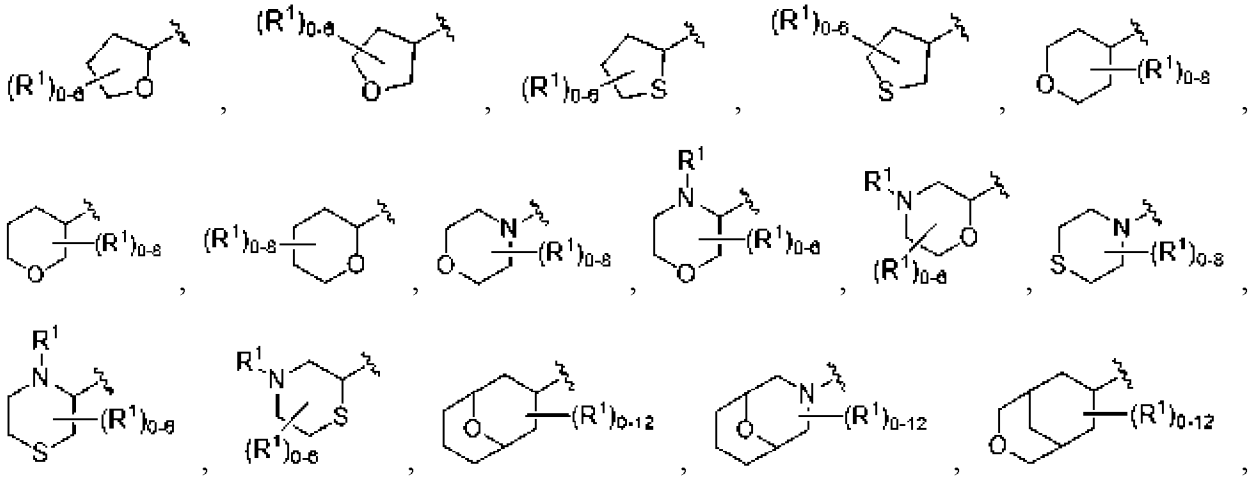


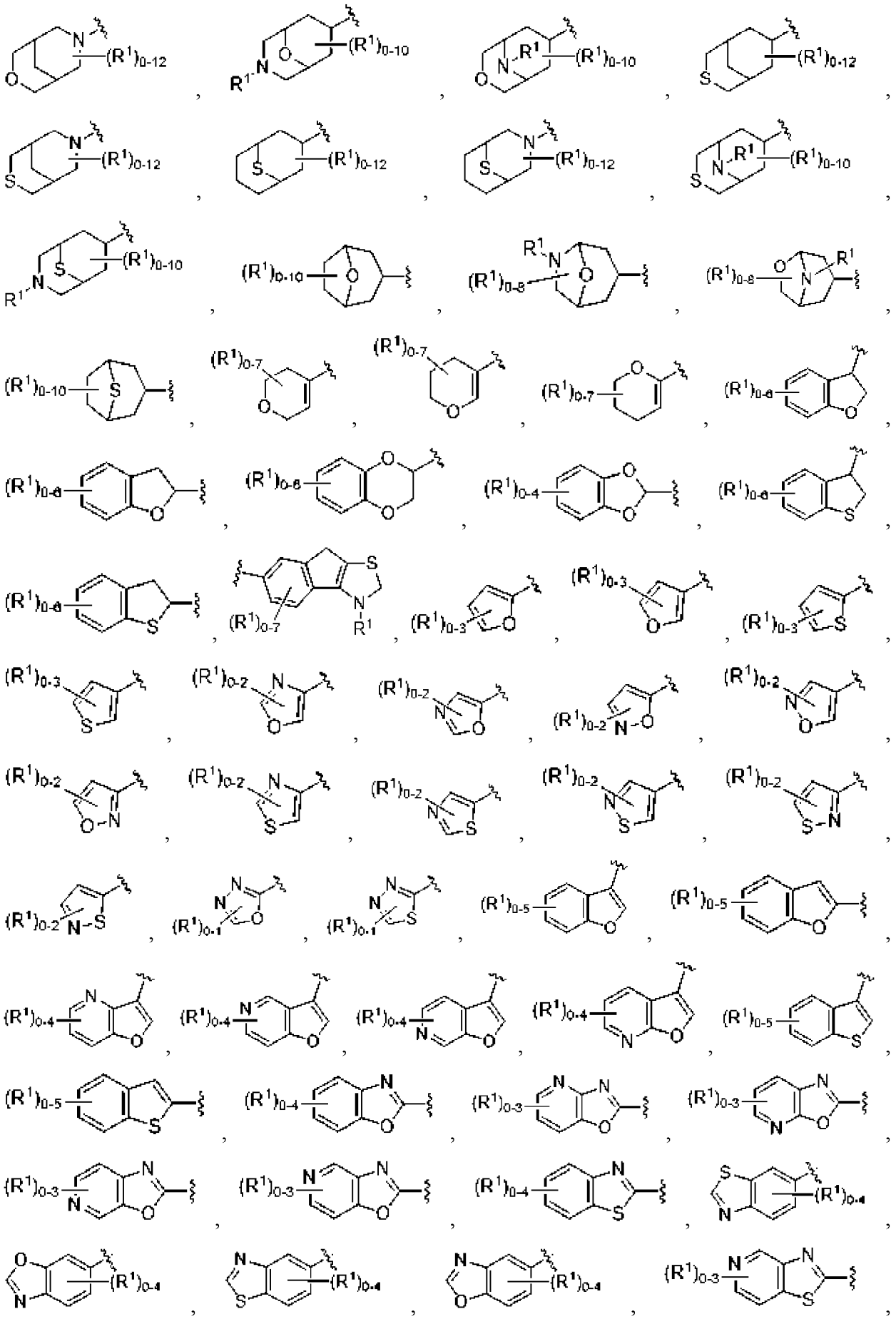


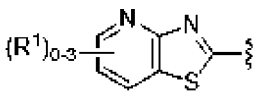
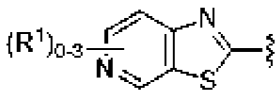
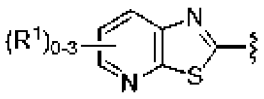
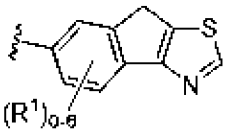


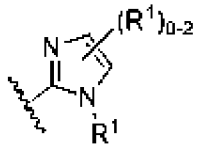
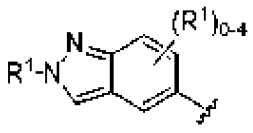
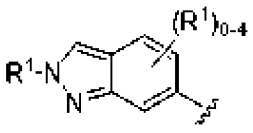
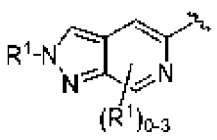
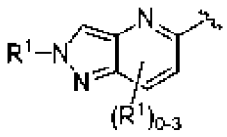
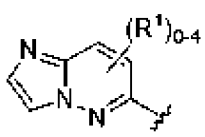
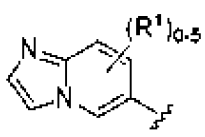
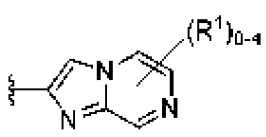
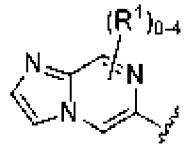
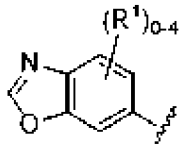
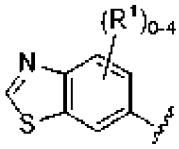
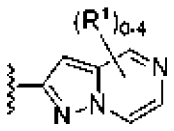
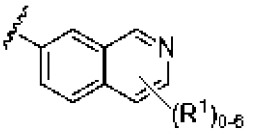
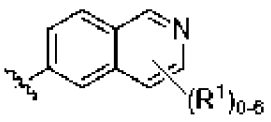
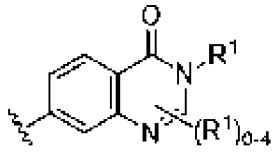
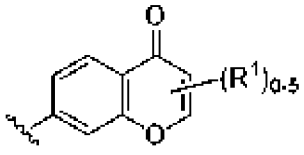
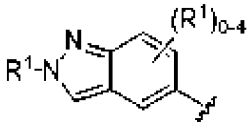
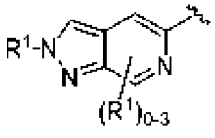
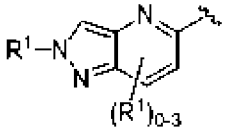
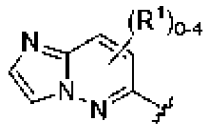
где каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из A и B независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый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

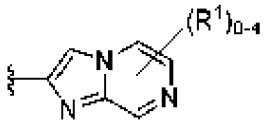
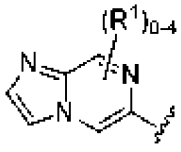
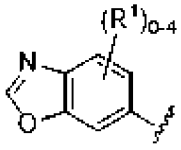
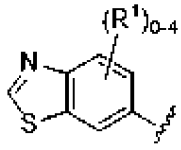
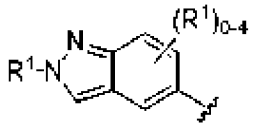
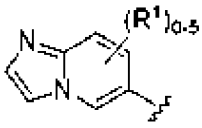
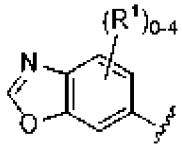
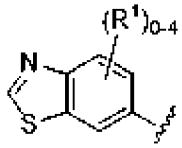
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо выбран из

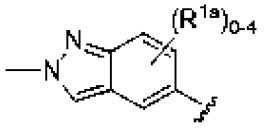
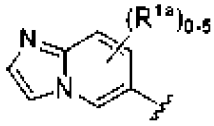
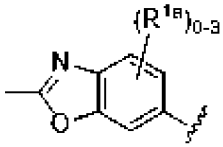
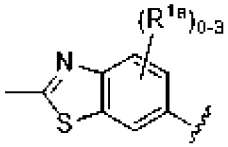
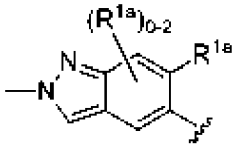
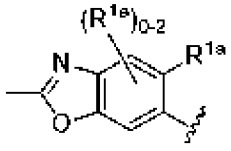


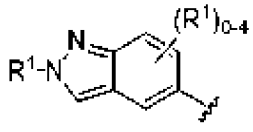
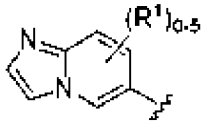
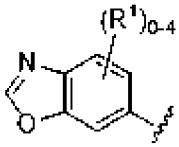


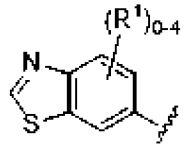

, 
, 
и 
, где каждая R^1 является такой, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из A и B независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного из колец, описанных выше. В одном варианте осуществления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

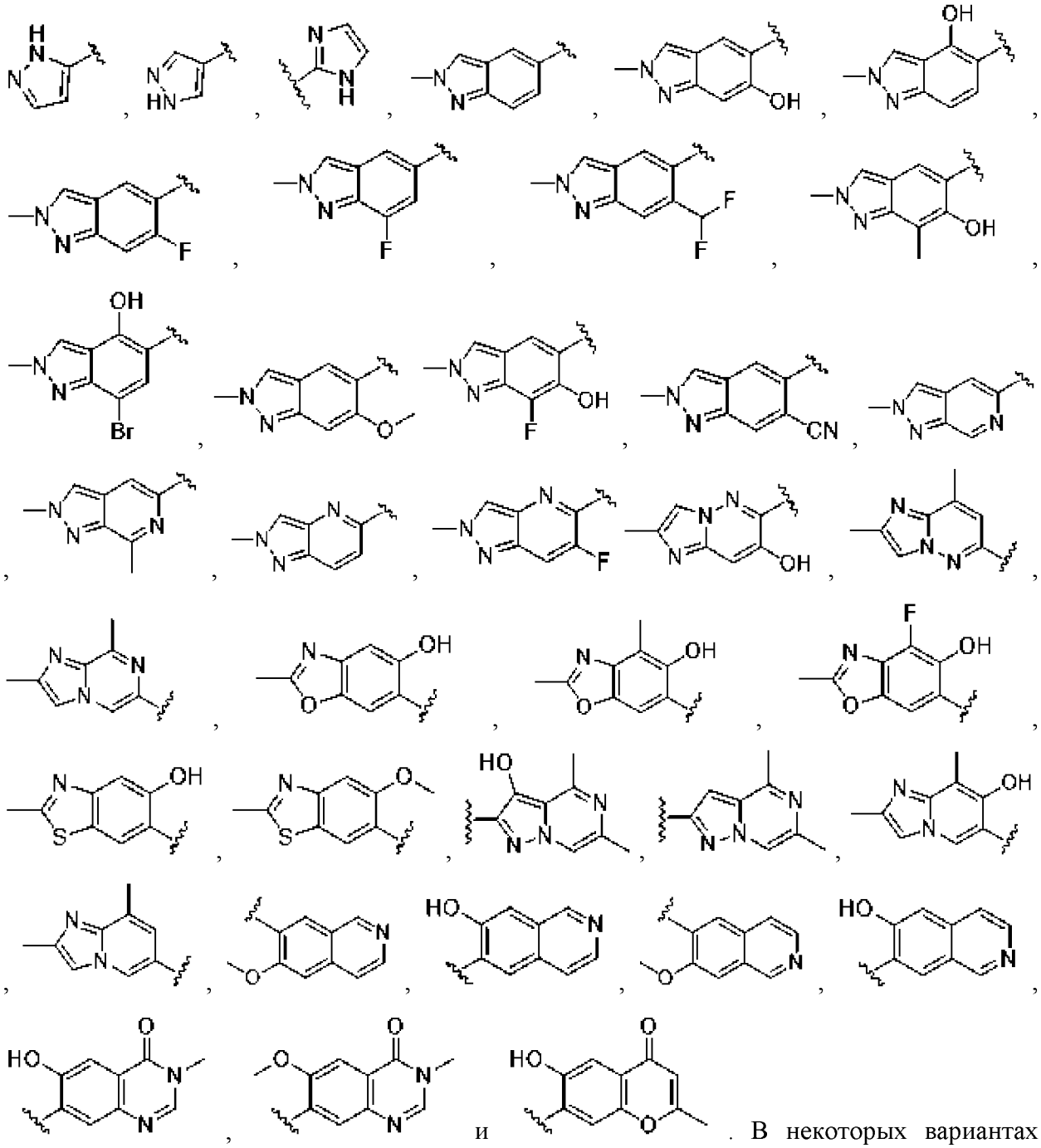
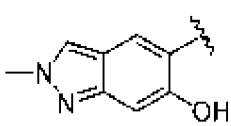
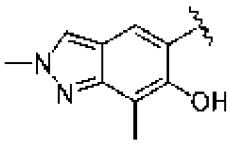
В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B выбран из 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
и 
, где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из 
, 
, 
, 
,

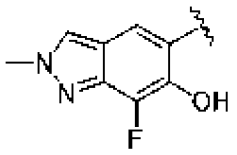
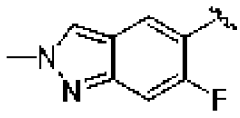
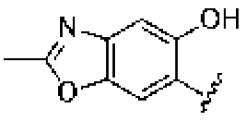
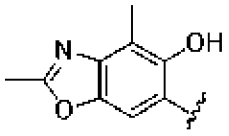
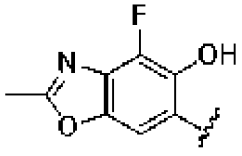
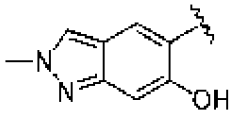
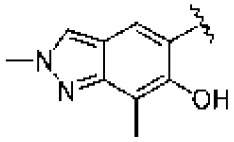
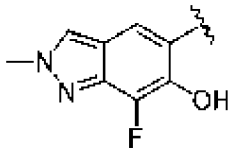
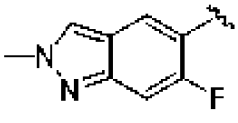
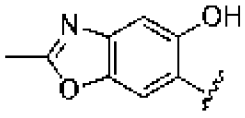
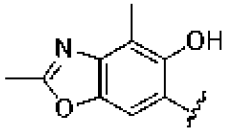
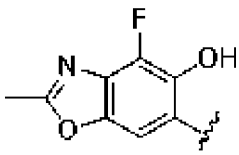



и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  ,  и  , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-гетероалкил, C_1-C_6-галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  и  , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6-алкил, C_1-C_6-гетероалкил, C_1-C_6-галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, галоген или -OR^A. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой -OR^A, и R^A представляет собой H.

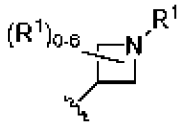
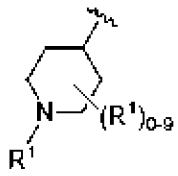
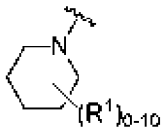
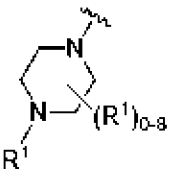
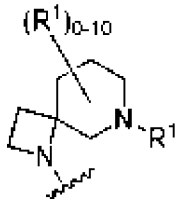
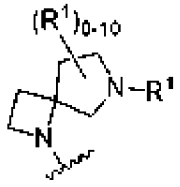
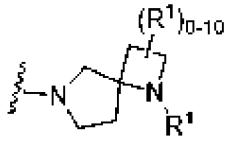
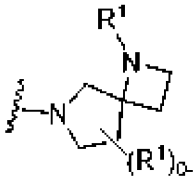
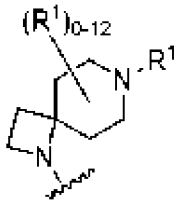
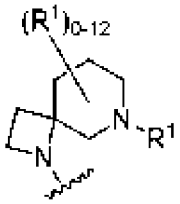
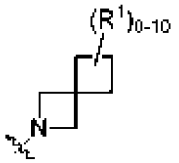
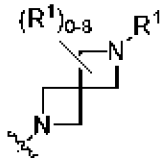
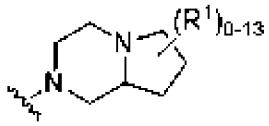
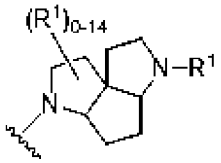
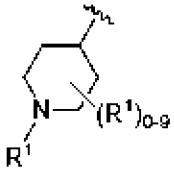
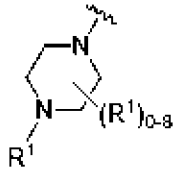
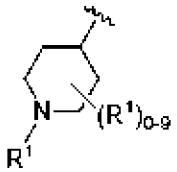
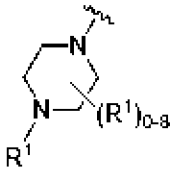
В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  , где R^1 является такой,

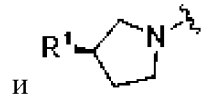
как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  , и . В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  ,

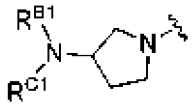




и

. В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой .

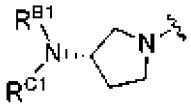
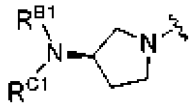
В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой 4-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых

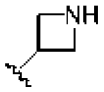
вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  .

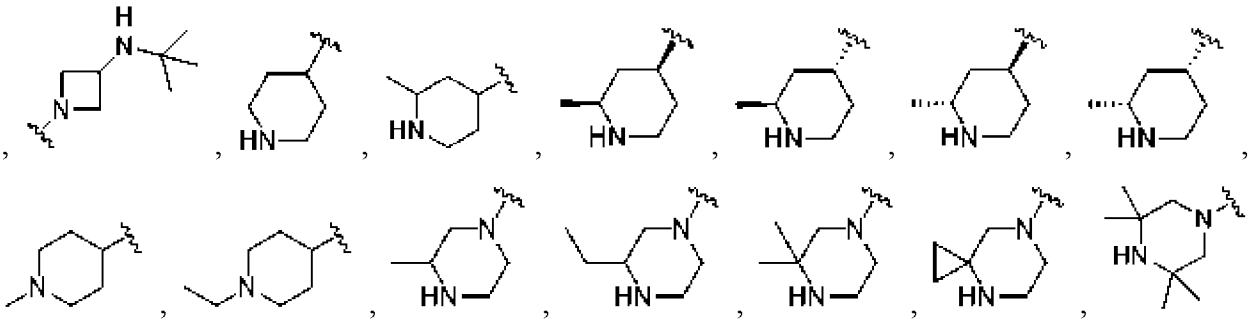
В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой  , и R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  и 

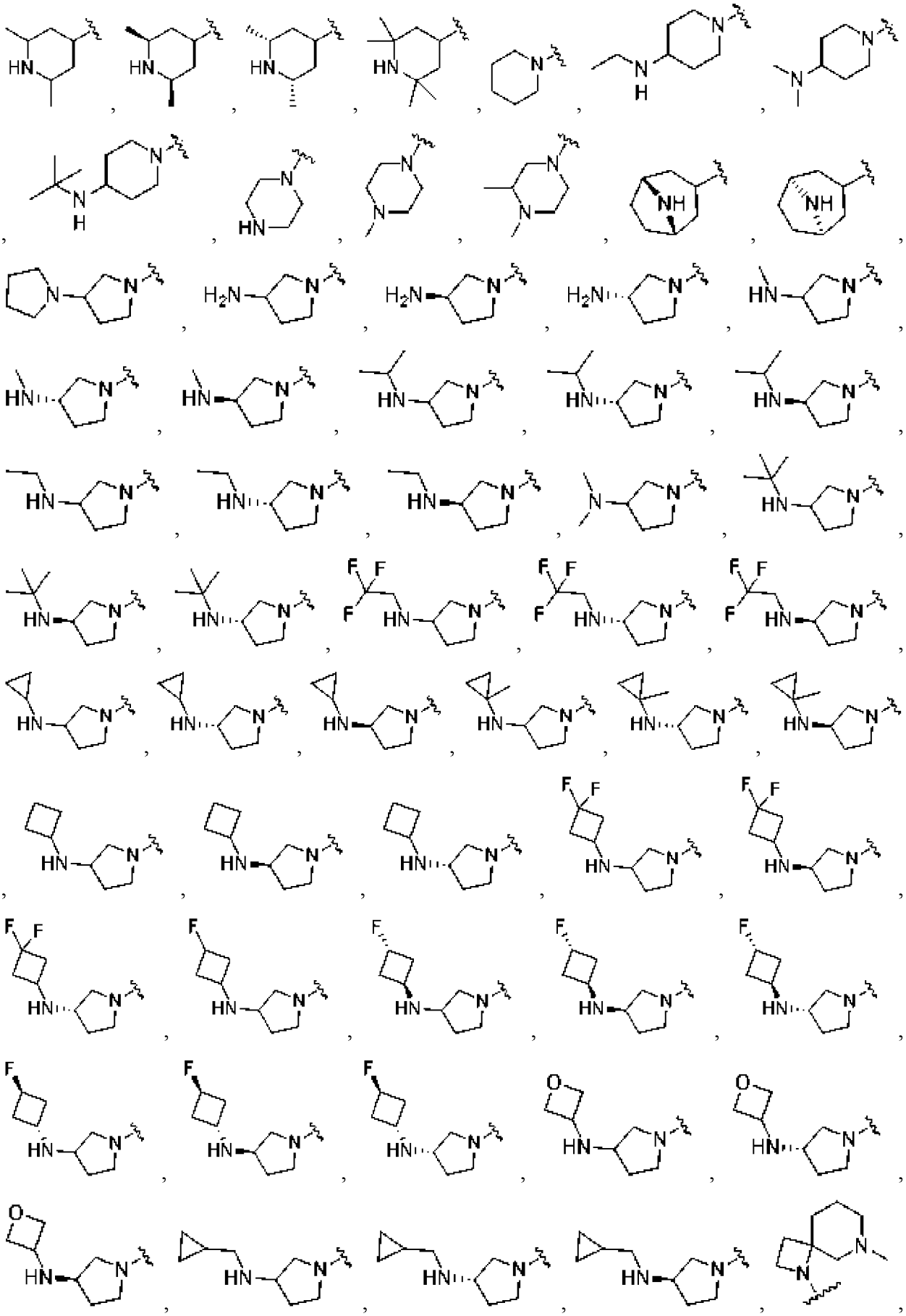
, и R^1 является такой, как определено в данном документе.

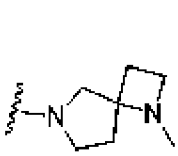
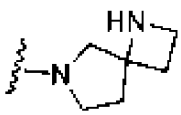
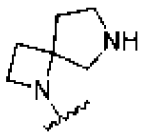
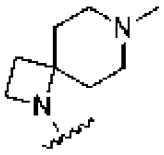
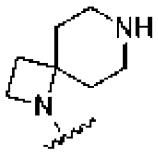
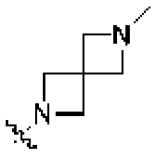
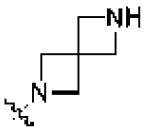
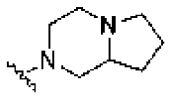
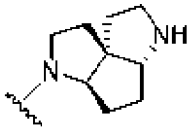
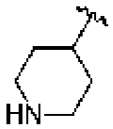
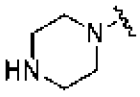
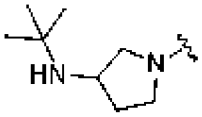
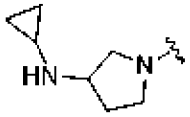
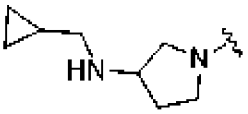
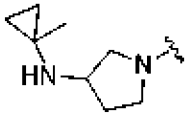
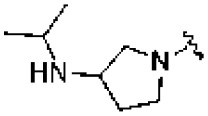
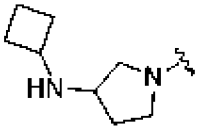
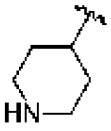
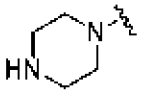
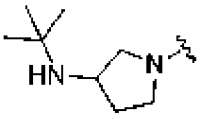
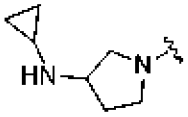
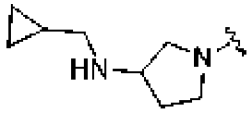
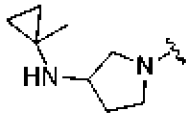
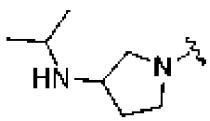
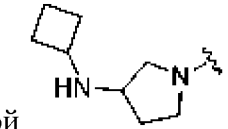
В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо представляет собой  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  и  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

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



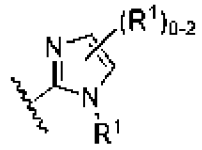
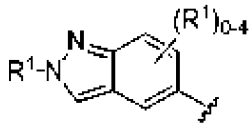
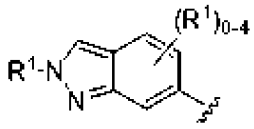
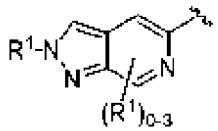
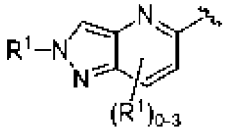
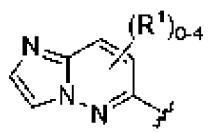
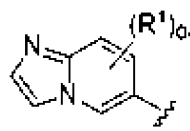
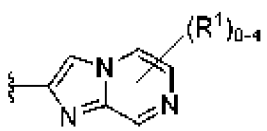
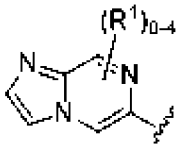
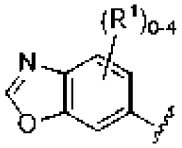
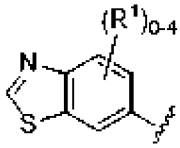
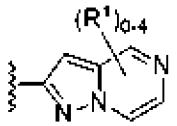
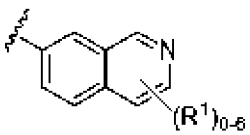
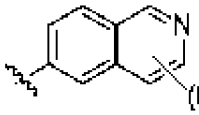
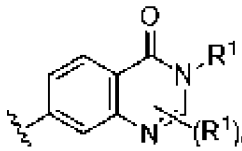
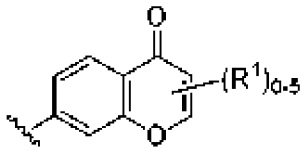
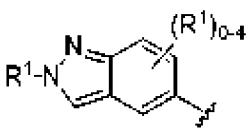
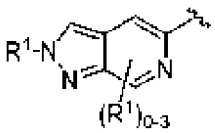
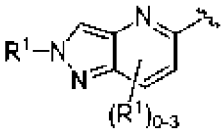
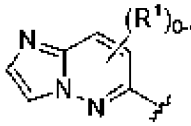
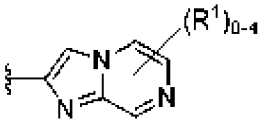
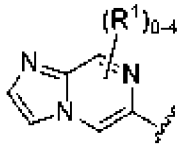
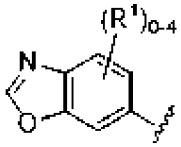
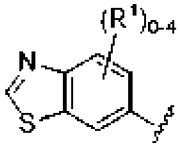


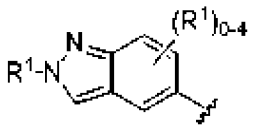
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  .

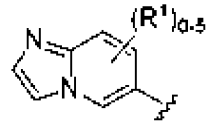
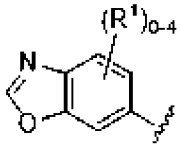
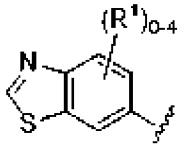
В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо не представляет

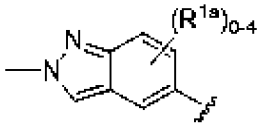
собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из A и B независимо не представляет собой гетероциклил.

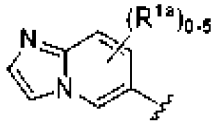
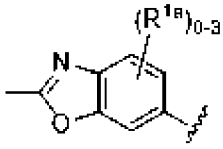
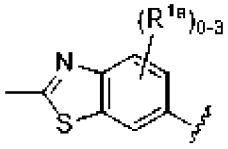
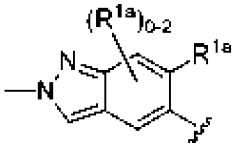
В некоторых вариантах осуществления A замещен с помощью 0 или 1 R^1. В некоторых вариантах осуществления B замещен с помощью 0, 1 или 2 R^1. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, $-OR^A$ или галоген (например, CH_3, OH или F). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CH_3. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой OH. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой F.

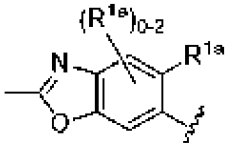
В некоторых вариантах осуществления A независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в

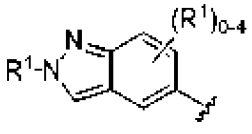
данном документе. В некоторых вариантах осуществления A выбран из 

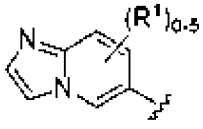
 ,  ,  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

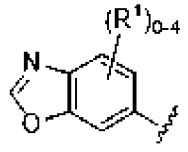
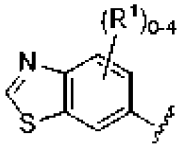
В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,

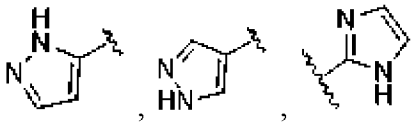
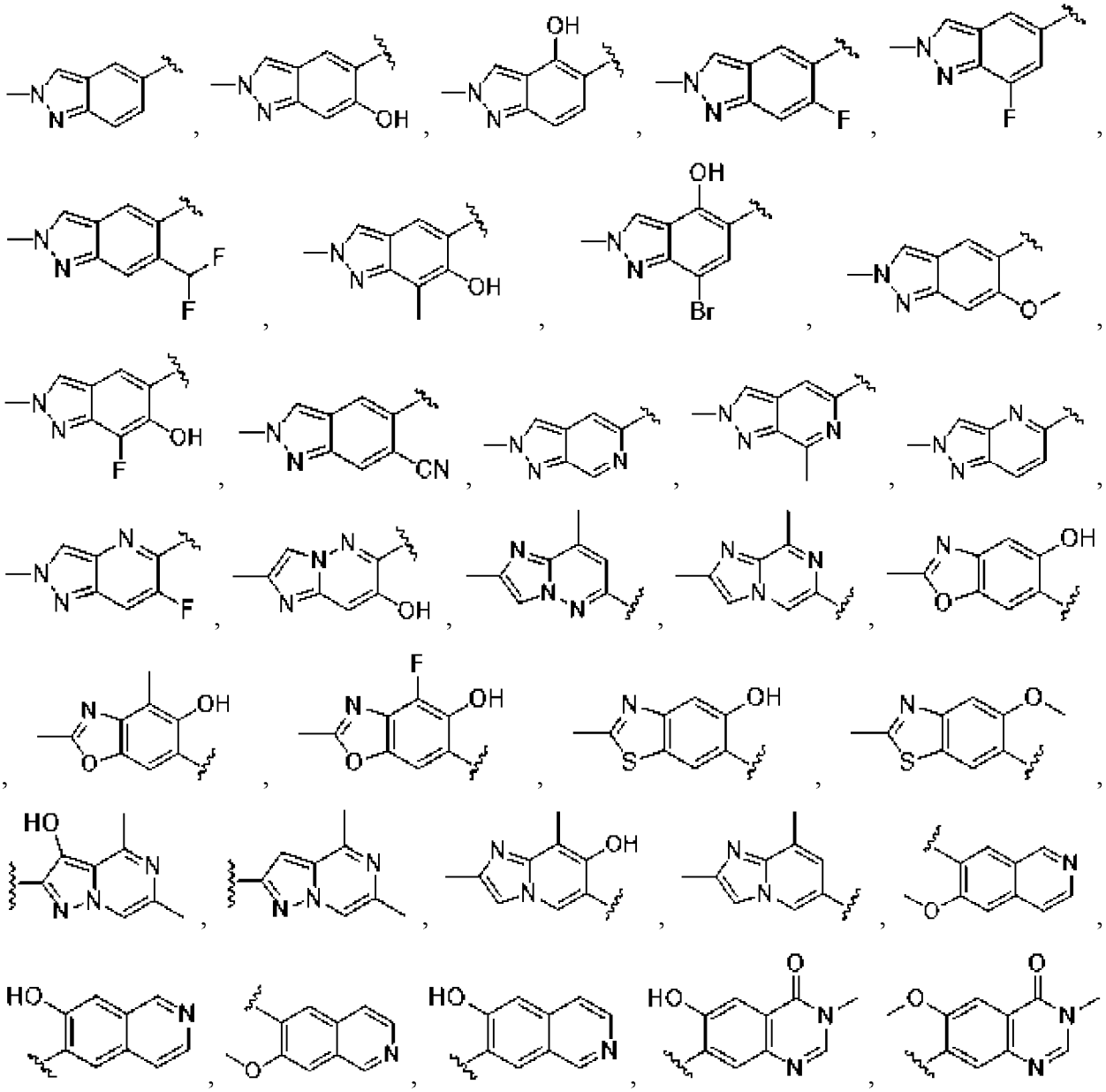
 ,  и  , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления A выбран из  и

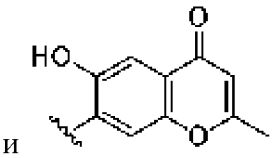
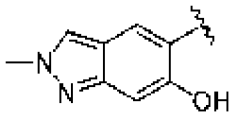
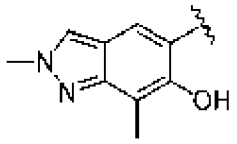
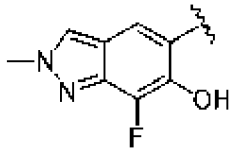
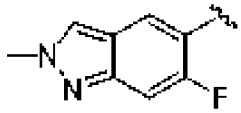
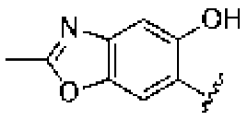
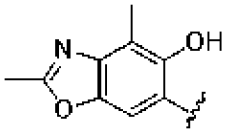
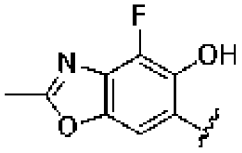
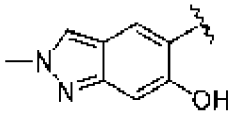
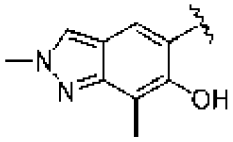
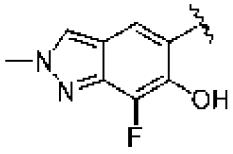
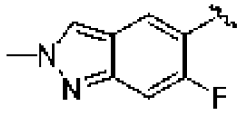
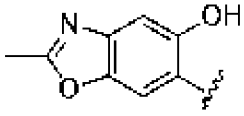
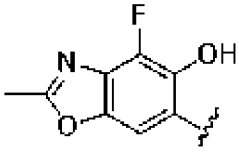
 , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, галоген или -OR^A. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой -OR^A, и R^A представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  ,

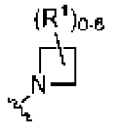
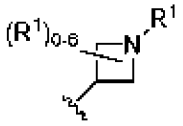
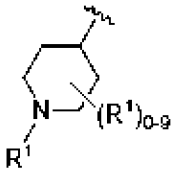
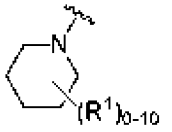
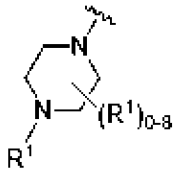
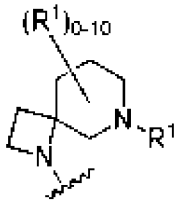
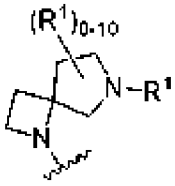
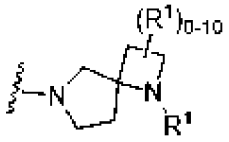
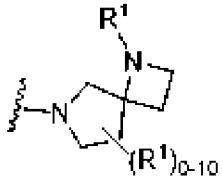
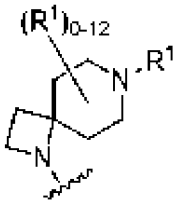
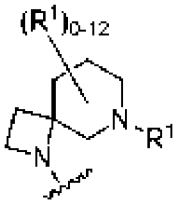
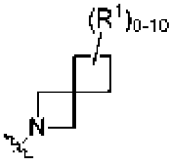
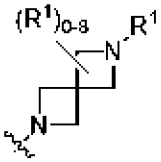
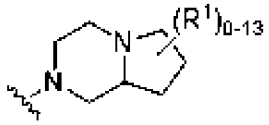
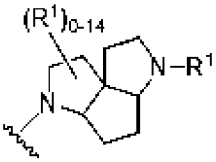
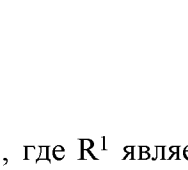
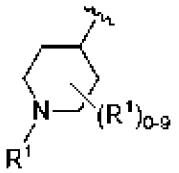
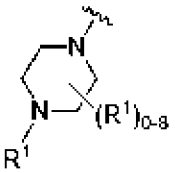
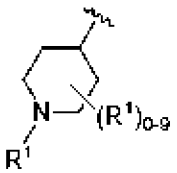
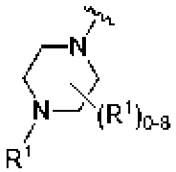
где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A представляет

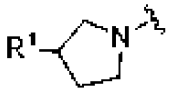
собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

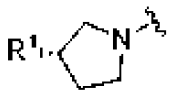
В некоторых вариантах осуществления A выбран из  , 

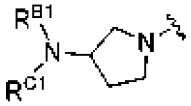
и  . В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет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

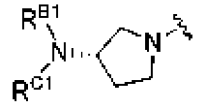
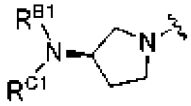
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой 4-8-членный

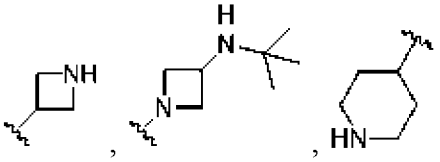
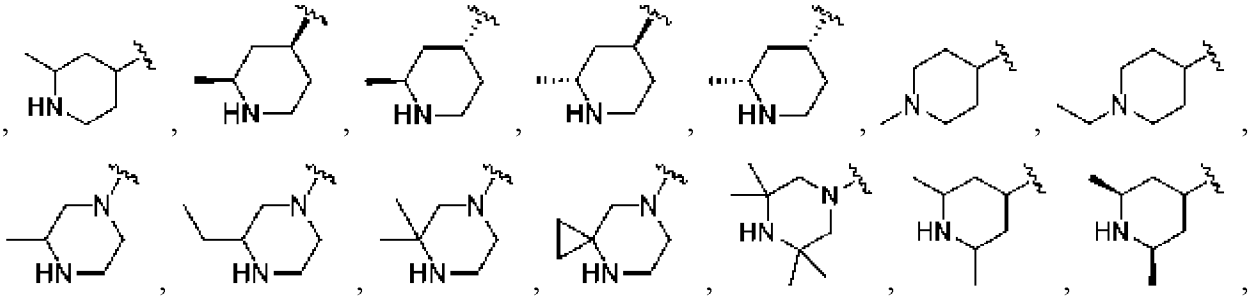
гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  .

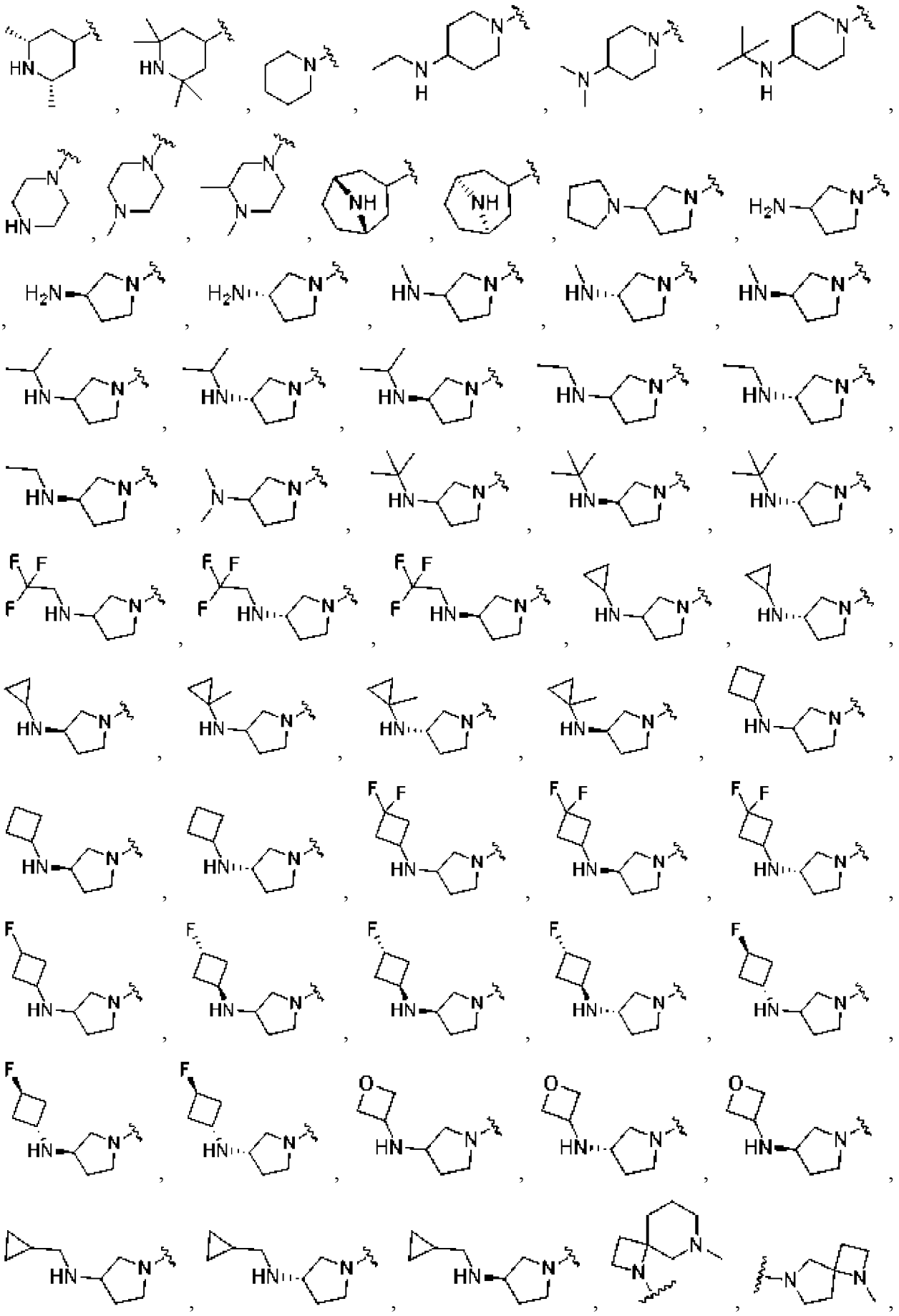
В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  , и R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления

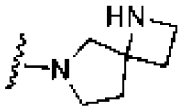
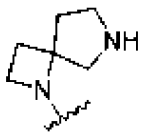
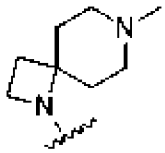
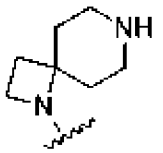
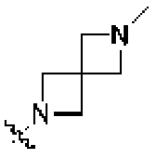
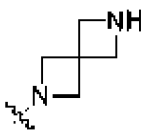
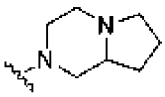
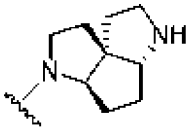
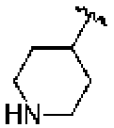
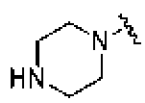
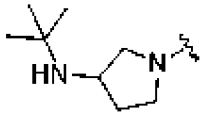
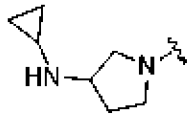
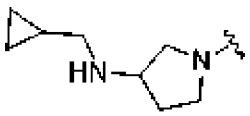
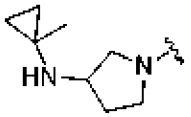
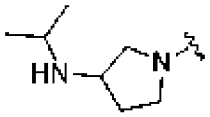
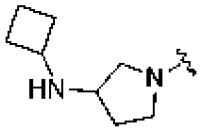
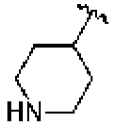
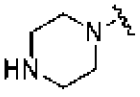
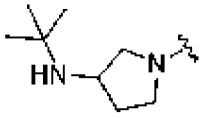
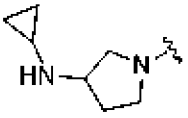
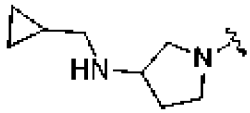
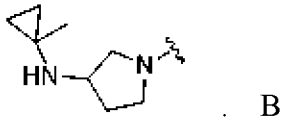
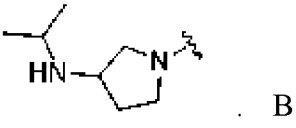
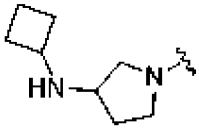
А выбран из  и  , и R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления А представляет собой  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из  и  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

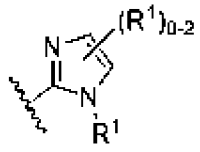
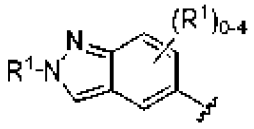
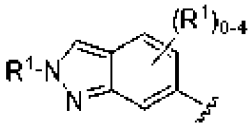
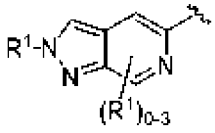
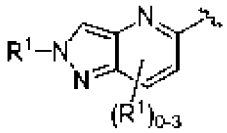
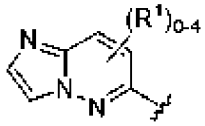
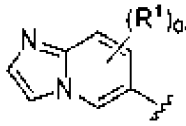
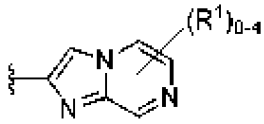
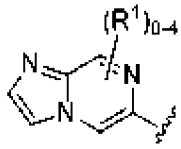
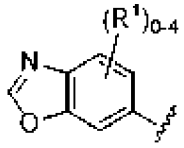
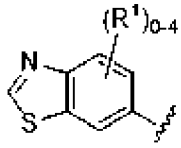
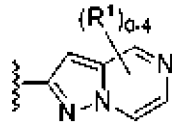
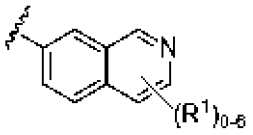
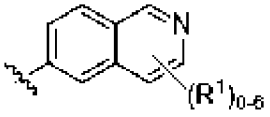
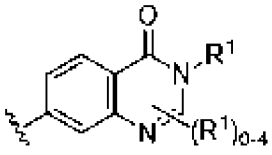
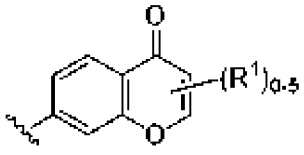
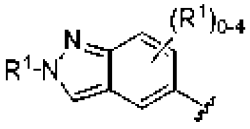
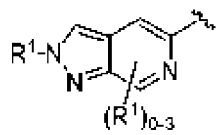
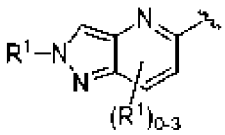
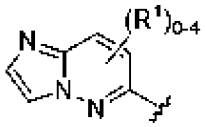
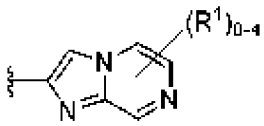
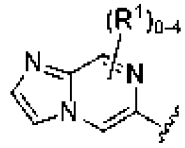
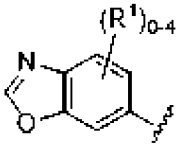
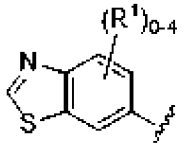
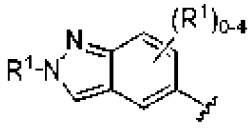
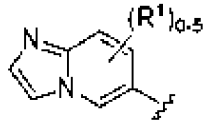
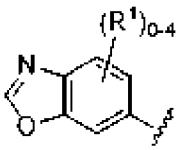
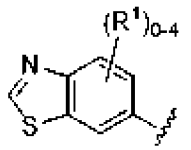
В некоторых вариантах осуществления А выбран из  , 

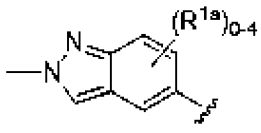
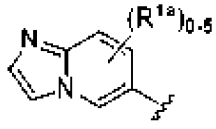
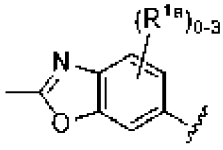
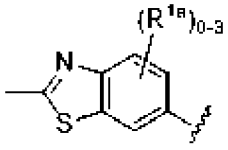
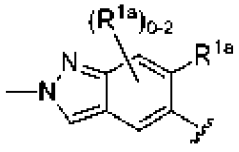
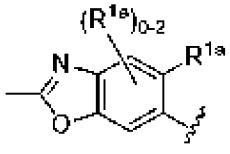


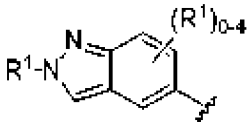
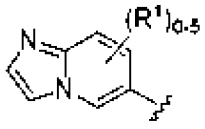
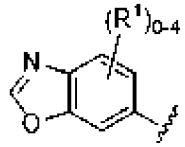
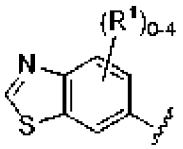
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления A выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . В некоторых вариантах осуществления один из A или B представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления A представляет собой  .

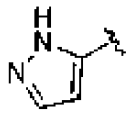
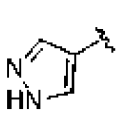
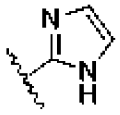
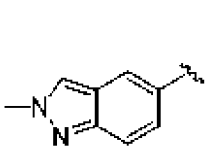
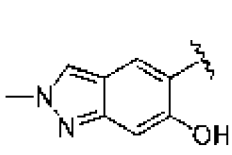
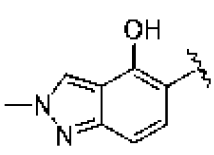
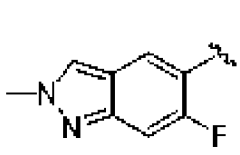
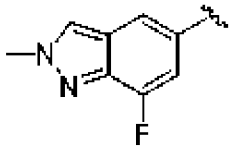
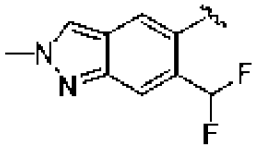
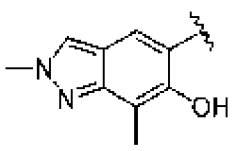
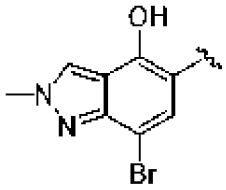
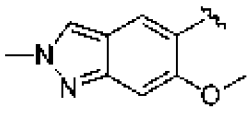
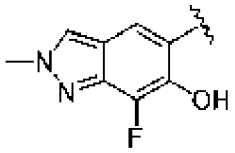
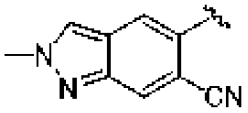
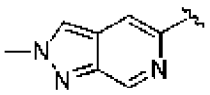
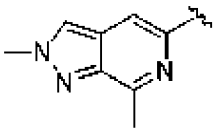
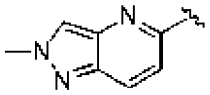
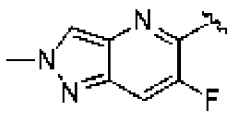
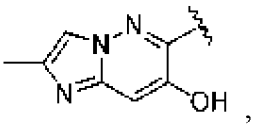
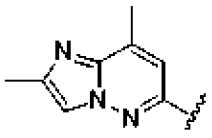
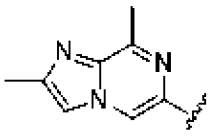
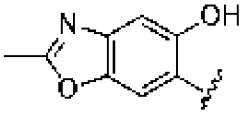
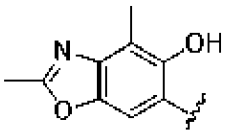
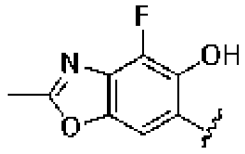
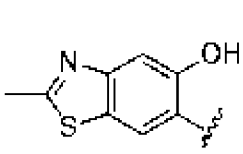
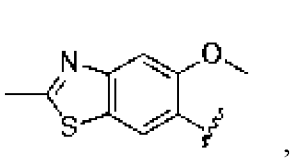
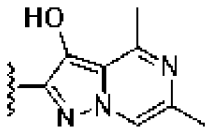
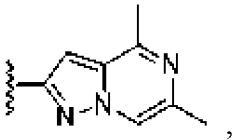
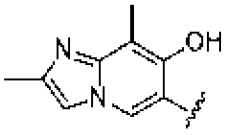
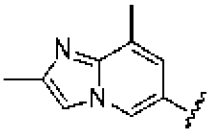
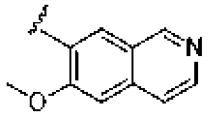
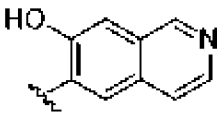
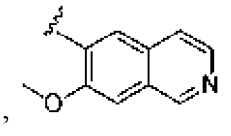
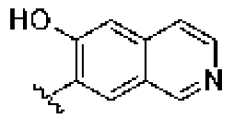
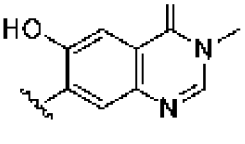
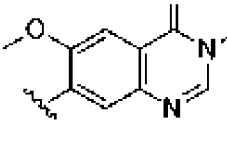
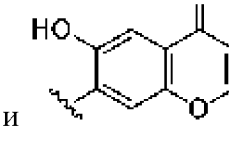
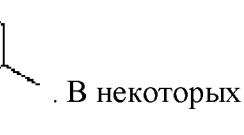
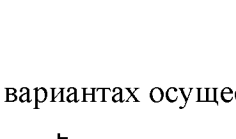
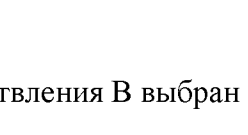
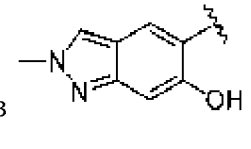
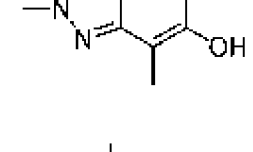
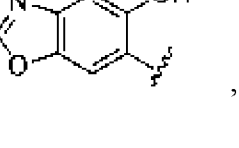
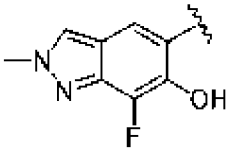
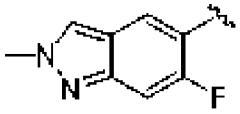
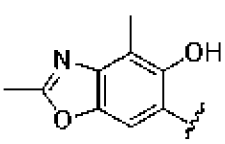
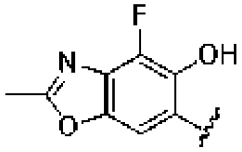
В некоторых вариантах осуществления A не представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления A не представляет собой гетероциклил.

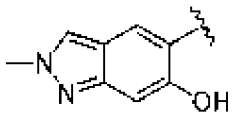
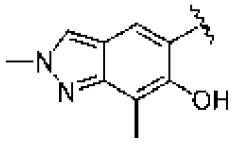
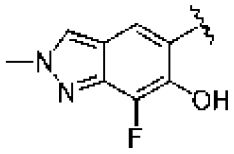
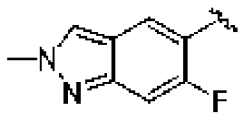
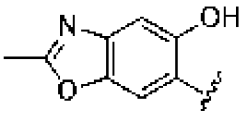
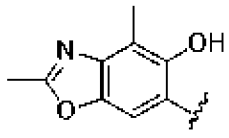
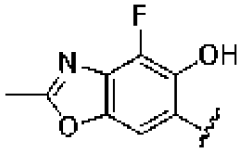
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой

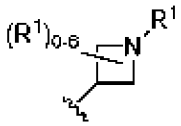
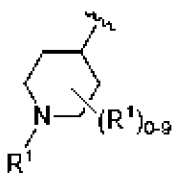
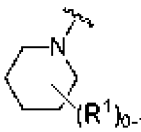
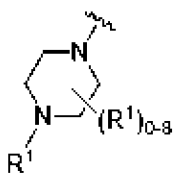
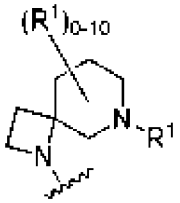
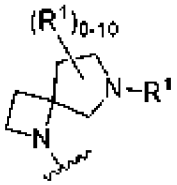
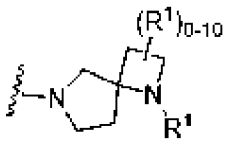
бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  , где R^1 является такой, как определено в данном документе.

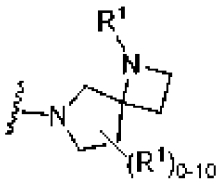
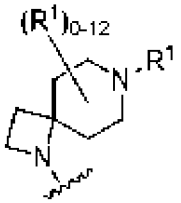
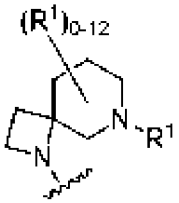
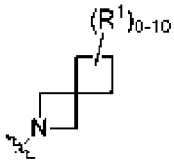
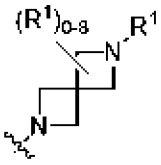
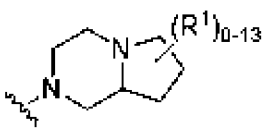
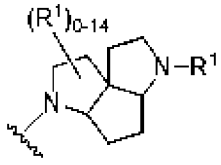
В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  и  , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  и  , где каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, галоген или -OR^A. В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой -OR^A, и R^A представляет собой H.

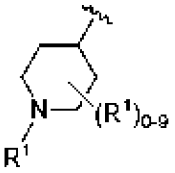
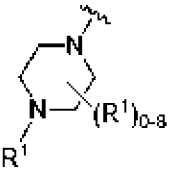
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  , где R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой  , где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

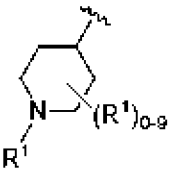
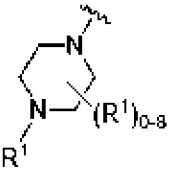
В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и . В некоторых вариантах осуществления B выбран из , ,  ,  , ,  , и  . В некоторых вариантах осуществления B

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

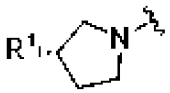
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой 4-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1. В некоторых вариантах осуществления B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

и

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

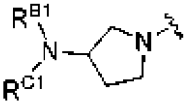
,

и

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

. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления B представляет собой

.

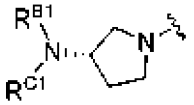
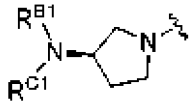
В некоторых вариантах осуществления B представляет собой

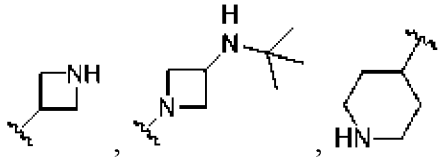
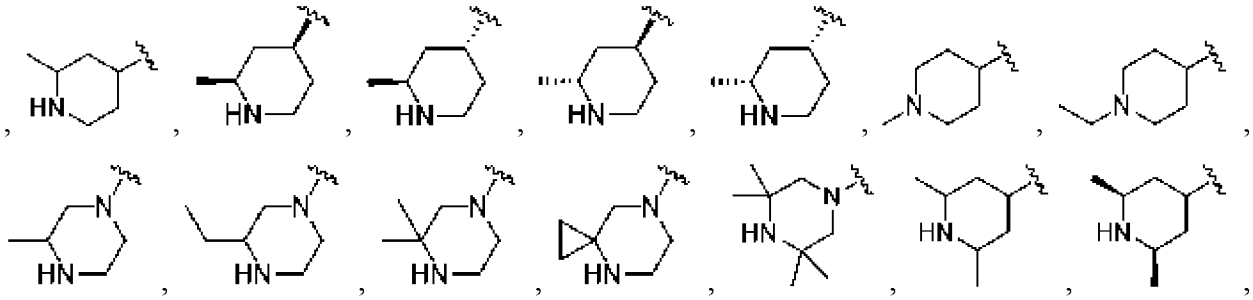
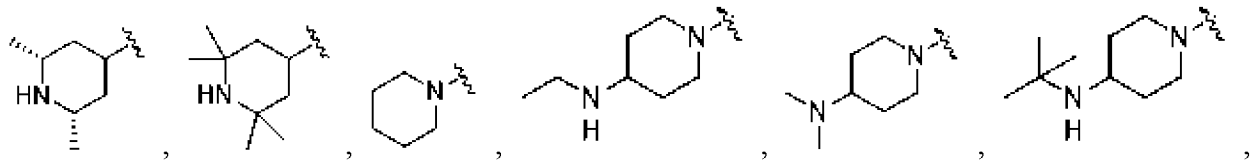
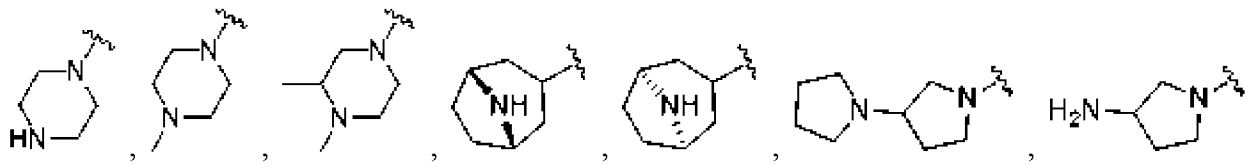
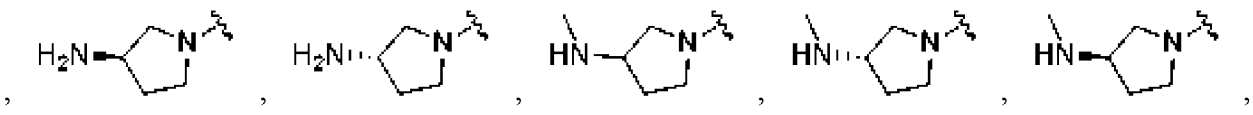
, и R^1 является такой, как определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления B выбран из

и

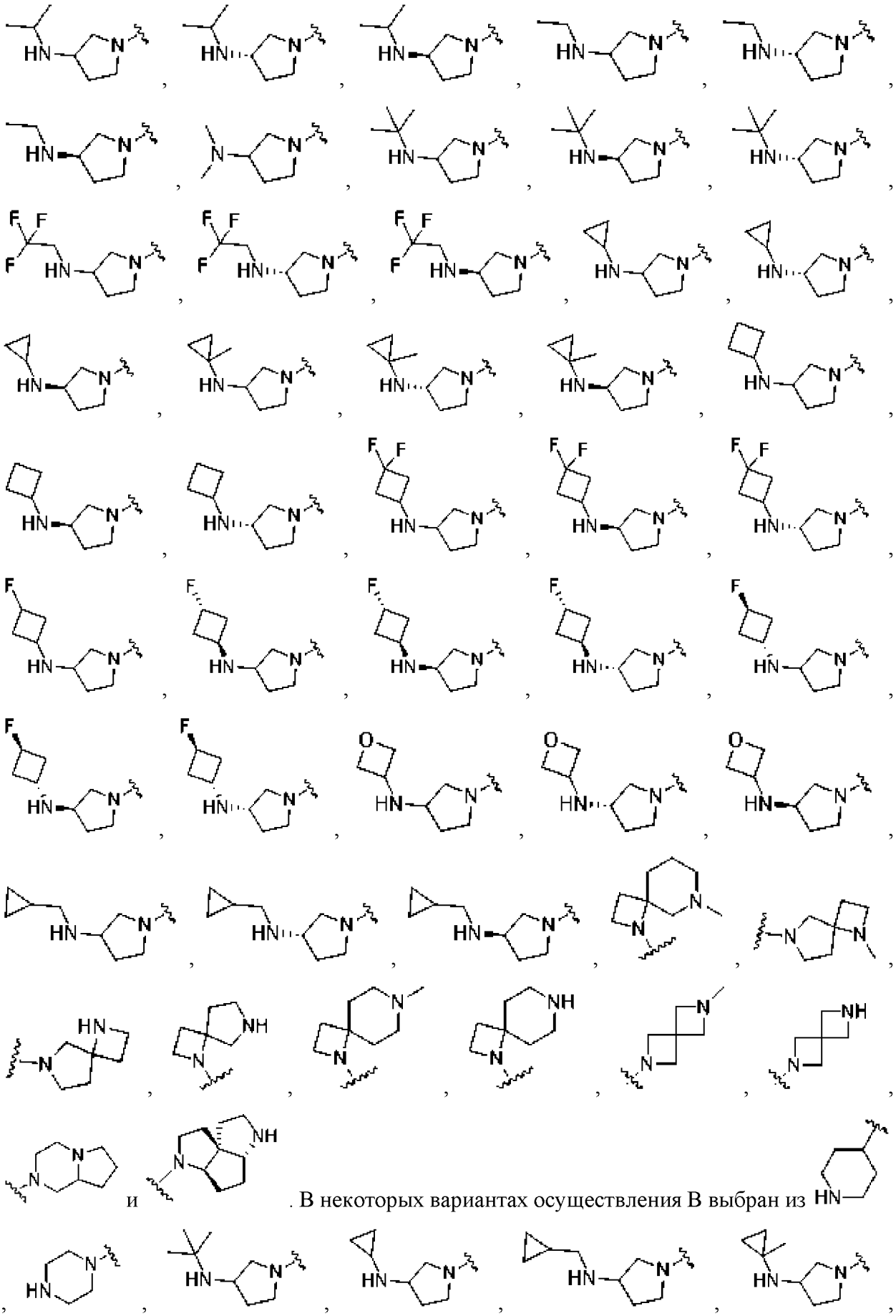
, и R^1 является такой, как определено в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления B представляет собой

, и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила,

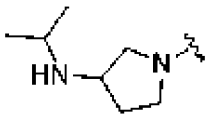
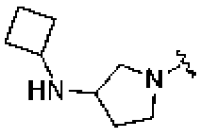
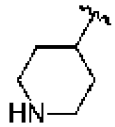
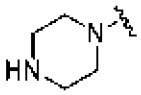
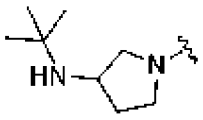
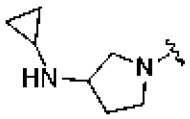
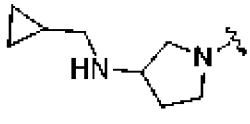
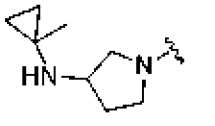
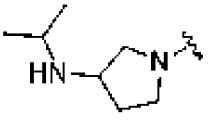
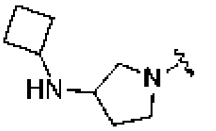
циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

В некоторых вариантах осуществления B выбран из  и  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9. В некоторых вариантах осуществления R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

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



. В некоторых вариантах осуществления B выбран из

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

В некоторых вариантах осуществления B не представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления B не представляет собой гетероциклил.

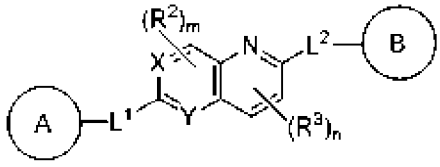
Как в общем описано применительно к формулам (I) и (II), каждый из L^1 и L^2 может независимо отсутствовать или относиться к C_1-C_6алкиленовой, C_1-C_6гетероалкиленовой, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-группе, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5. В некоторых вариантах осуществления один из L^1 и L^2 отсутствует или представляет собой C_1-C_6гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления один из L^1 и L^2 независимо отсутствует. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой C_1-C_6гетероалкилен (например, -N(CH_3)-). В некоторых вариантах осуществления один из L^1 и L^2 независимо отсутствует, а другой из L^1 и L^2 независимо представляет собой гетероалкилен (например, NHC(O)NH, или $NHC(O)NHCH_2$, или N(CH_3)C(O)NH). В некоторых вариантах осуществления каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

Как в общем описано применительно к формуле (I), каждый из X, Y и Z может

независимо представлять собой N или C(R^6). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C(R^6) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(R^6) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой C(R^6) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой C(R^6) (например, CH). В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из Y и Z независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Z независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из X и Y независимо представляет собой N, и Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X и Z независимо представляет собой N, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из X, Y и Z независимо представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления n равняется 0.

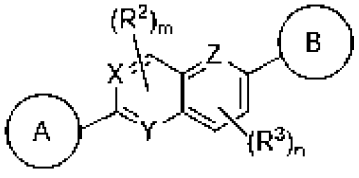
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-a),



(I-a), или его фармацевтически приемлемая 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_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5; каждый из X и Y представляет собой N или C(R^6); каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_2-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, 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 $-S(O)_xR^D$; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$ или $-NR^BR^C$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленциклоалкил, C_1-C_6алкиленгетероциклил, $-OR^A$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; 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_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^9; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; n равняется 0, 1 или 2; m равняется 0 или 1; и x равняется 0, 1 или 2.

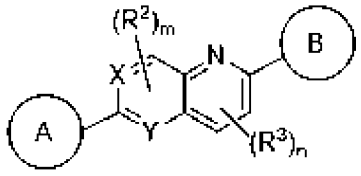
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-b),



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

гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X, Y и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

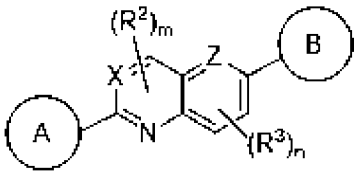
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-c),



(I-c), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X и Y представляет собой N или $C(R^6)$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-

C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1}; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

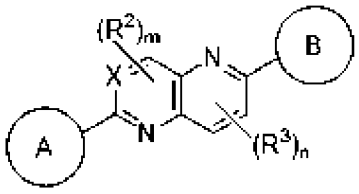
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-d),



(I-d), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X и Z представляет собой N или C(R^6); каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, -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 -$S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или -OR^A; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо,

необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

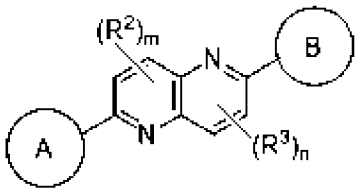
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e),



(I-e), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; X представляет собой N или $C(R^6)$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо

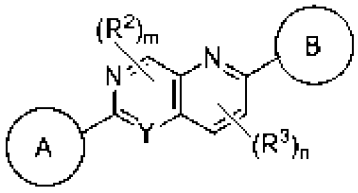
представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

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



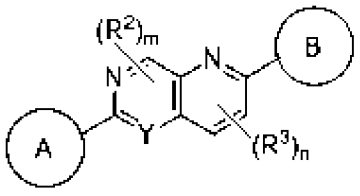
(I-f), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген,

циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

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

(I-g), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; Y представляет собой N или $C(R^6)$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, -

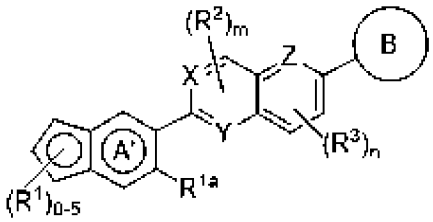
$NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

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

(I-h), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; Y представляет собой N или $C(R^6)$; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

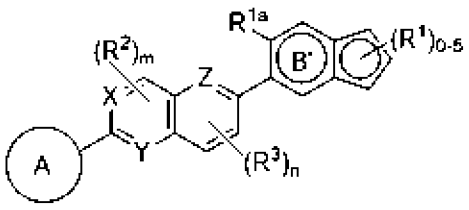
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-i),



(I-i), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A' представляет собой бициклический гетероарил или гетероциклил; B представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X, Y и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-

C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$,$-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

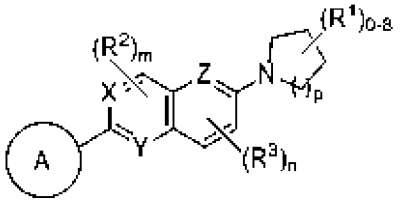
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-j),



(I-j), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; B' представляет собой бициклический гетероарил или гетероциклил; каждый из X, Y и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$,$-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$ или $-C(O)OR^D$; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил,

гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

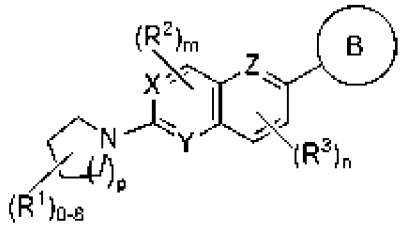
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-k),



(I-k), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X, Y и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$

или -$S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1}; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; p равняется 0, 1, 2 или 3; и x равняется 0, 1 или 2.

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

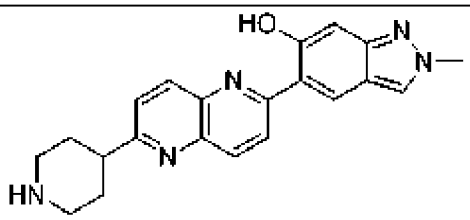
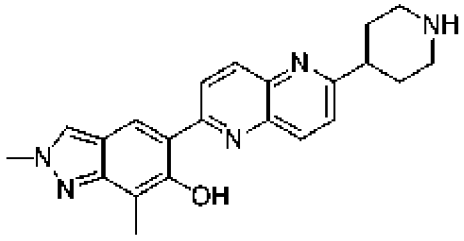
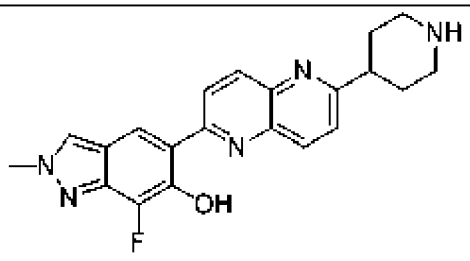


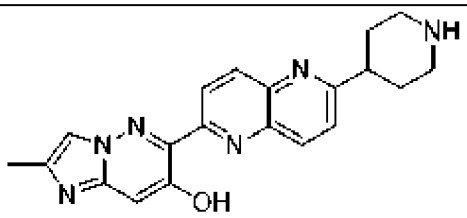
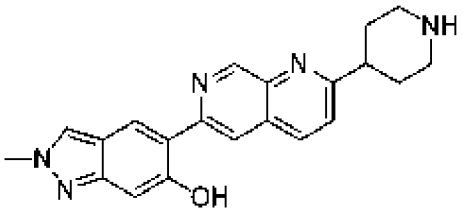
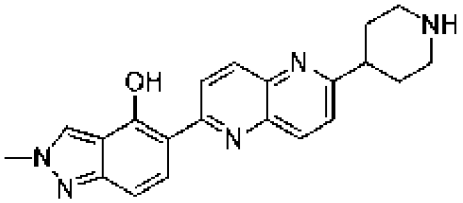
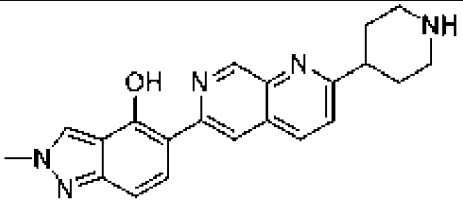
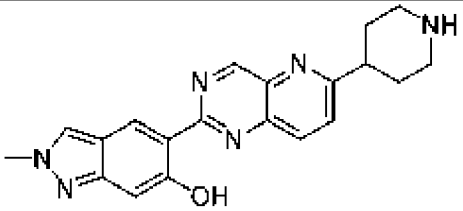
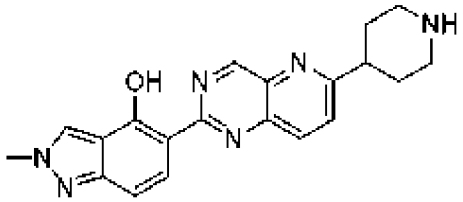
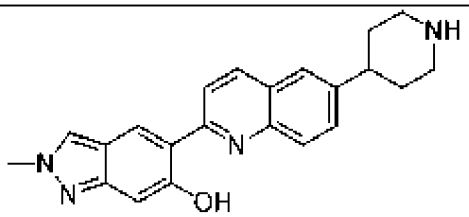
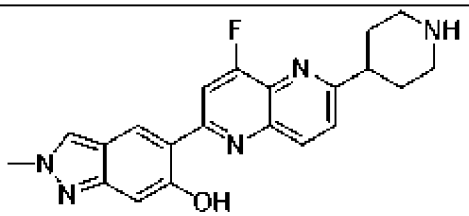
(I-l), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где B представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из X, Y и Z представляет собой N или C(R^6), где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$, 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, -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 -$S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или -OR^A; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген,

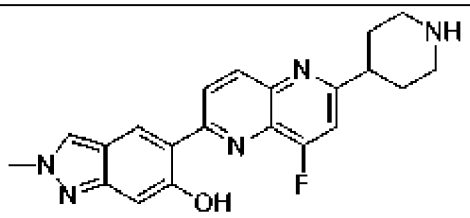
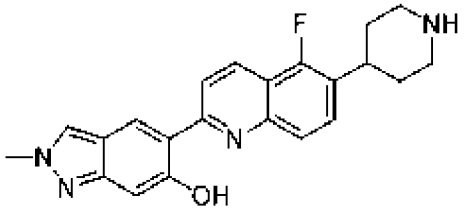
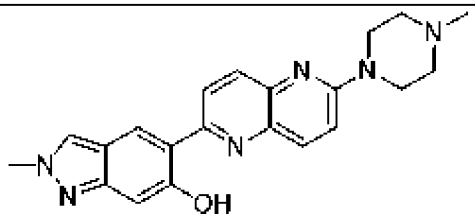
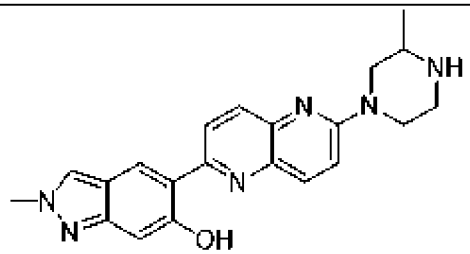
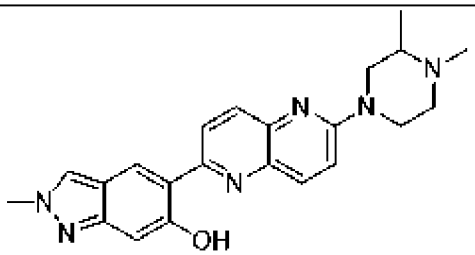
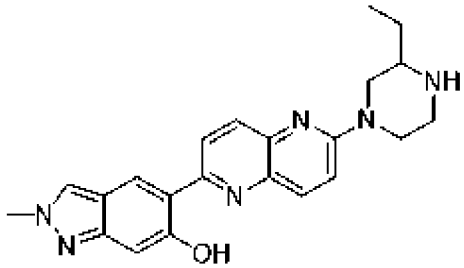
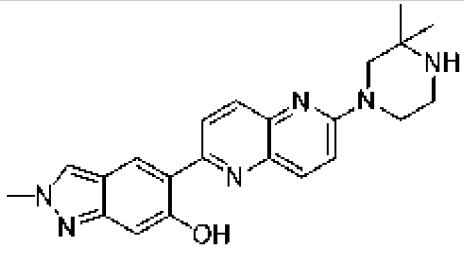
циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; p равняется 0, 1, 2 или 3; и x равняется 0, 1 или 2.

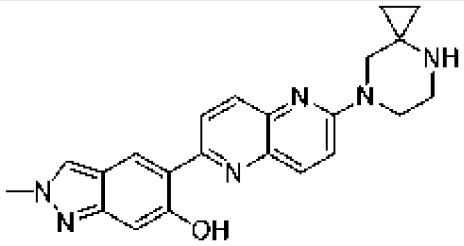
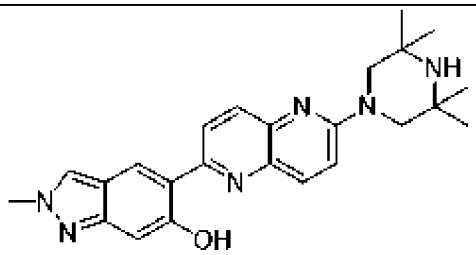
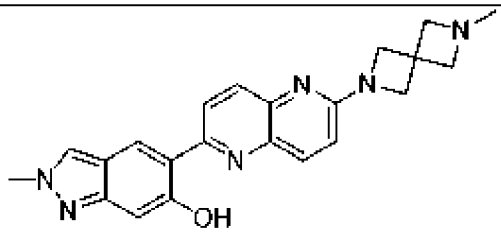
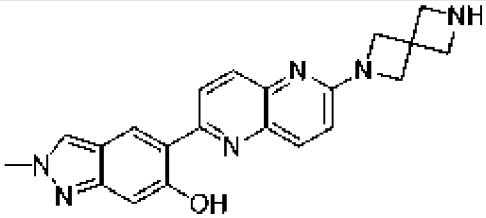
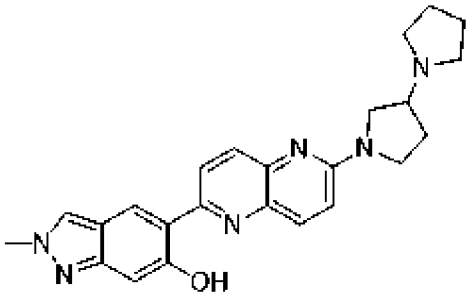
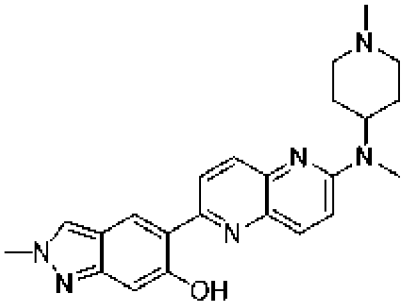
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из соединения в таблице 1 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

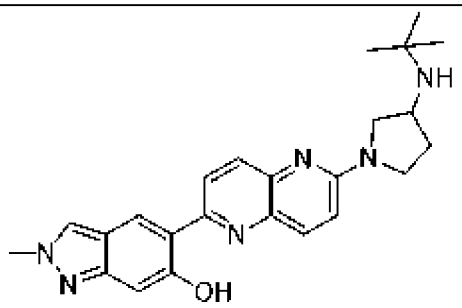
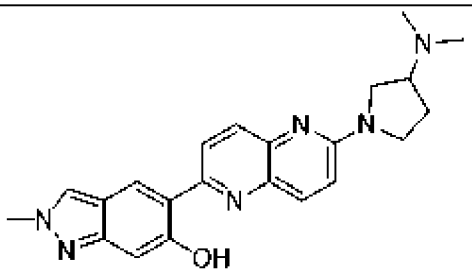
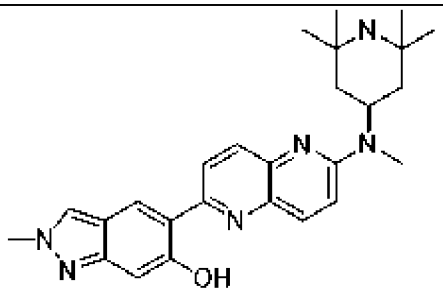
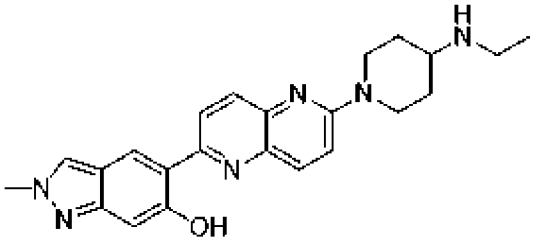
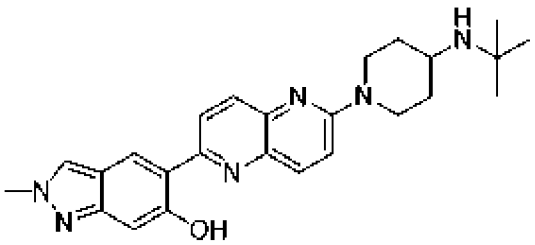
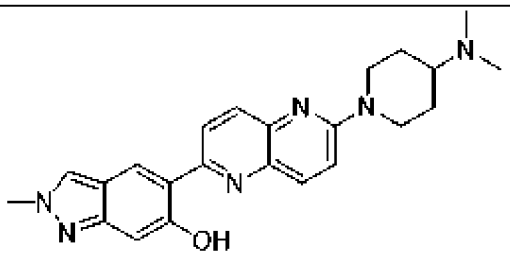
Таблица 1. Иллюстративные соединения формулы (I)

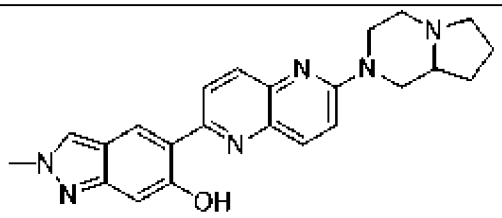
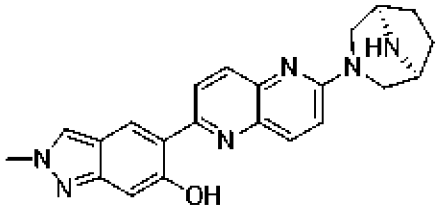
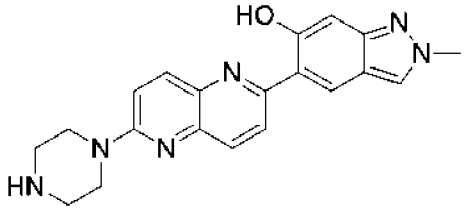
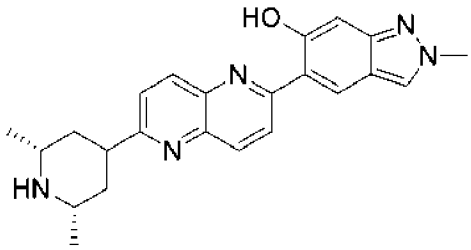
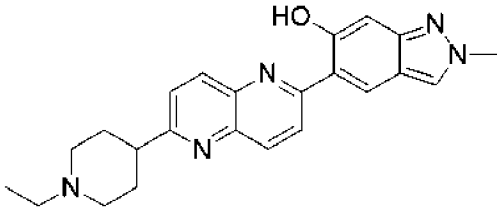
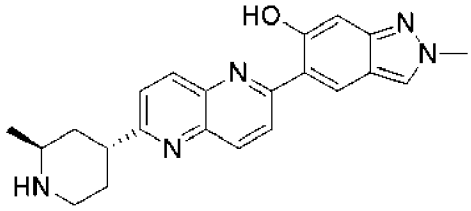
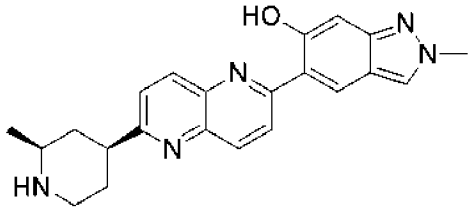
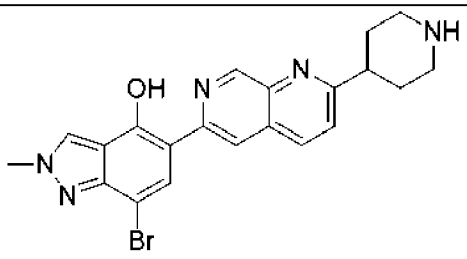
№ соединения	Структура
100	
101	
102	

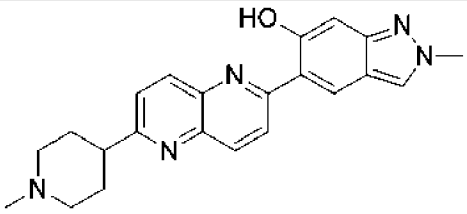
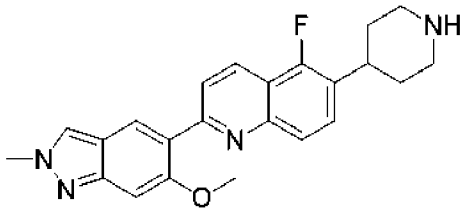
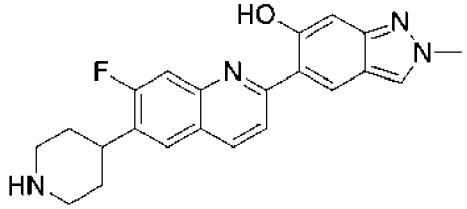
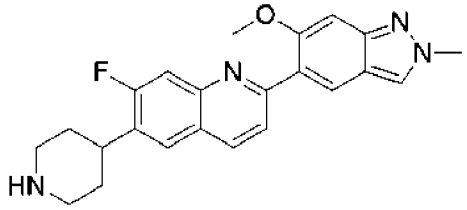
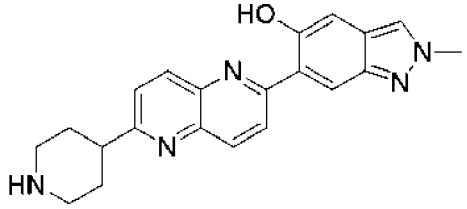
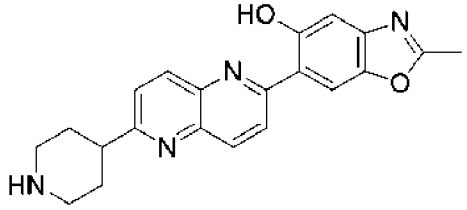
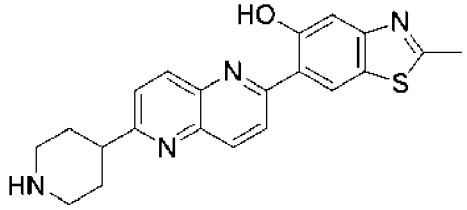
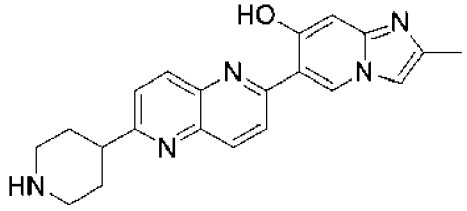
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
113	

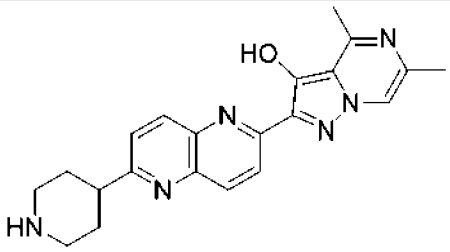
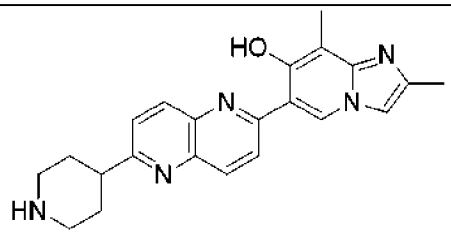
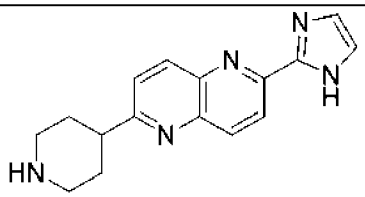
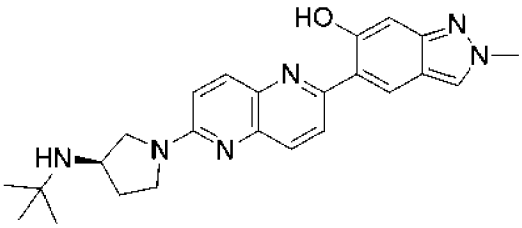
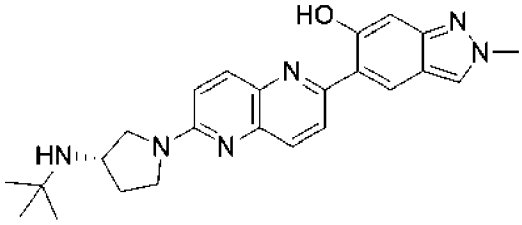
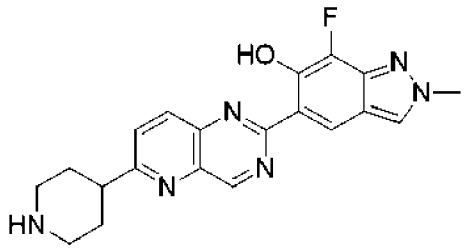
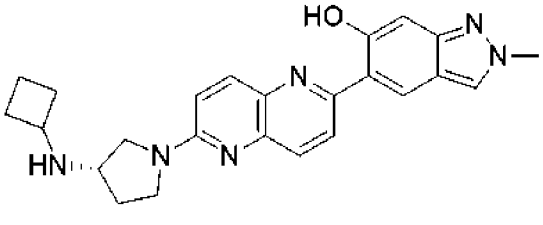
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

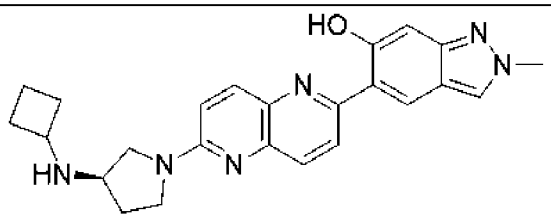
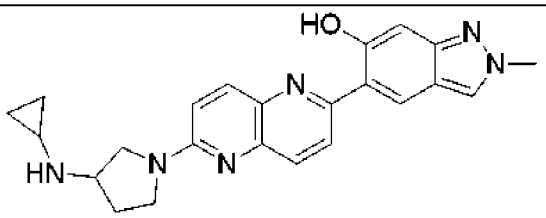
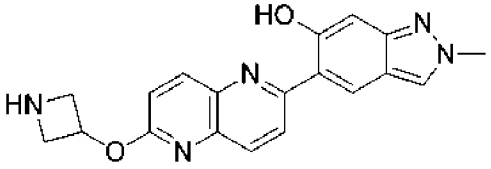
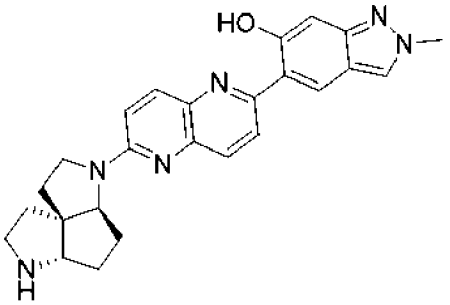
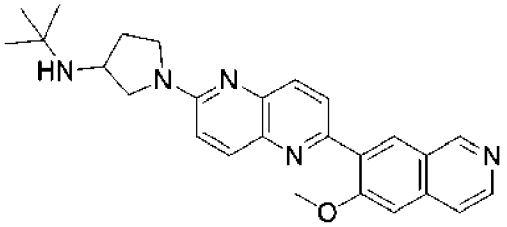
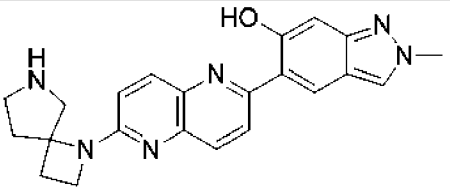
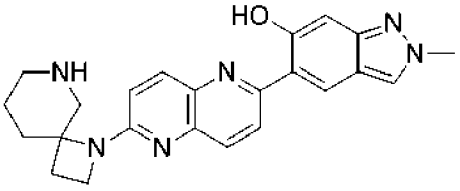
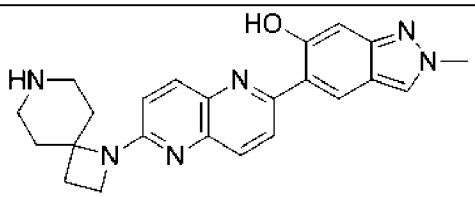
121	
122	
123	
124	
125	
126	

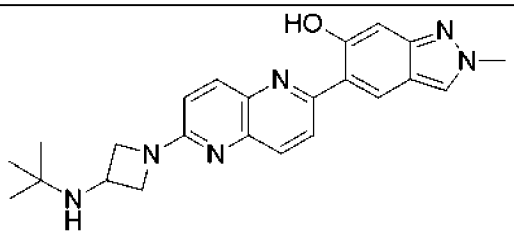
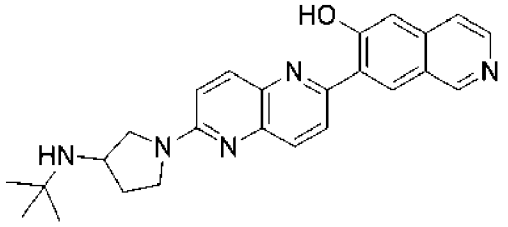
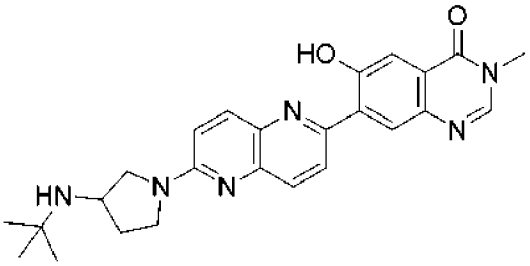
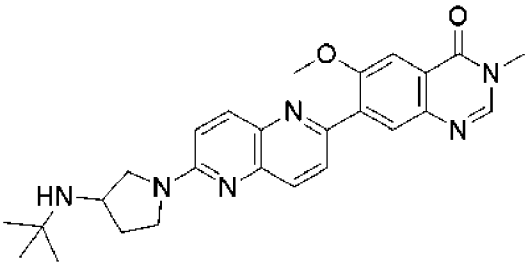
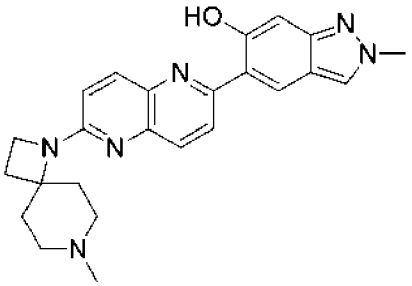
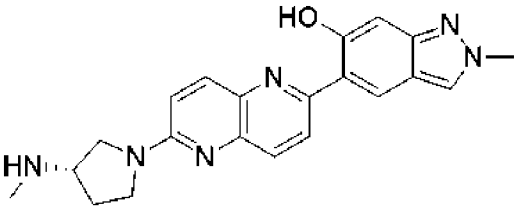
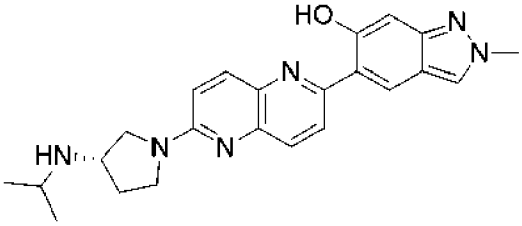
127	
129	
130	
131	
132	
133	

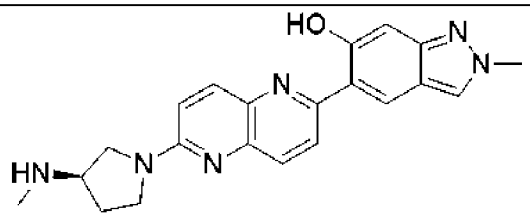
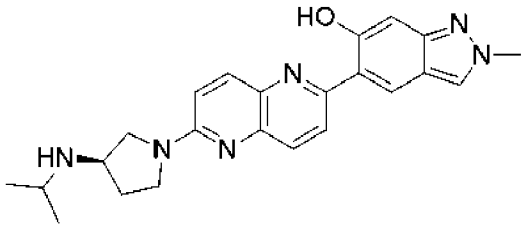
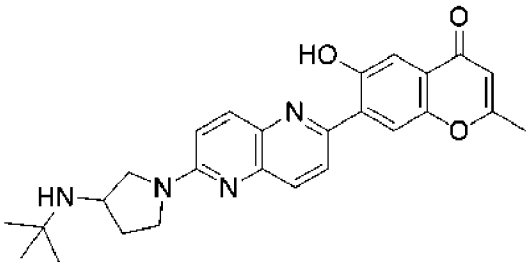
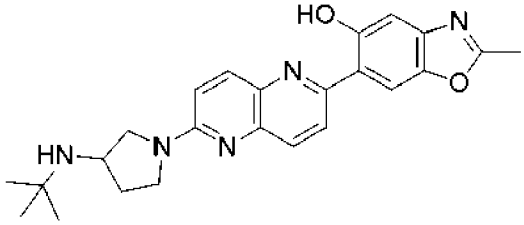
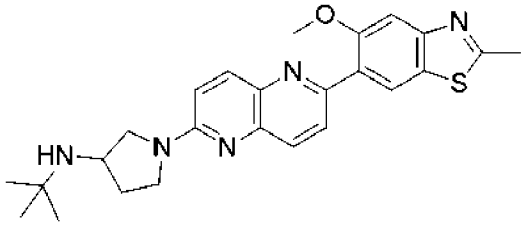
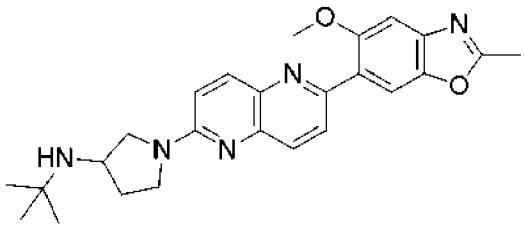
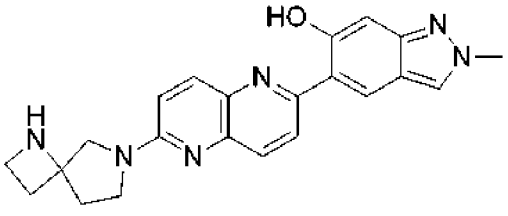
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

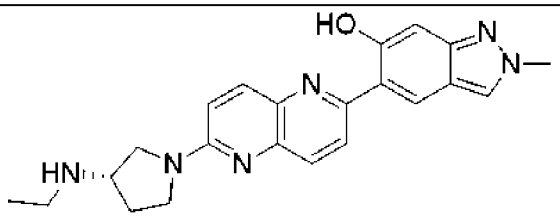
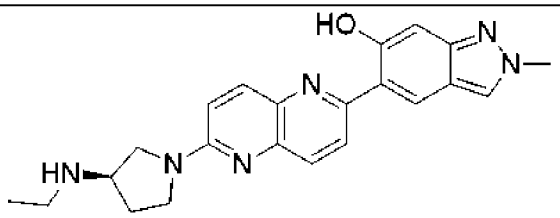
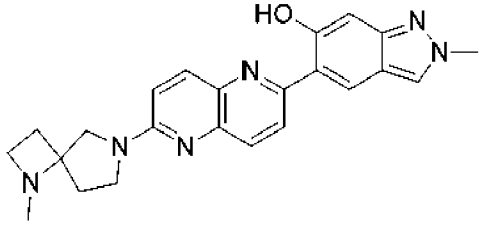
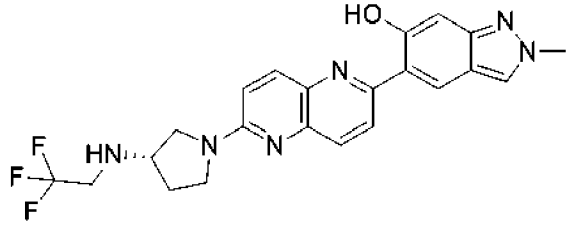
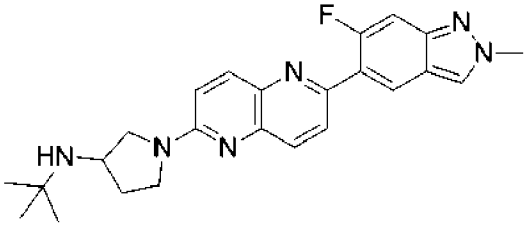
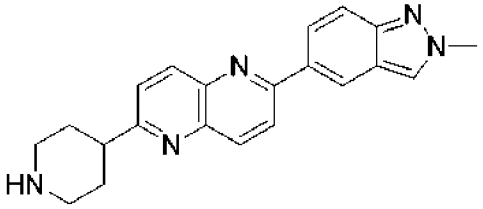
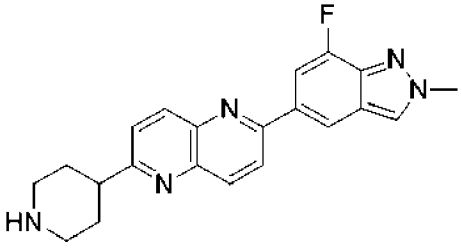
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

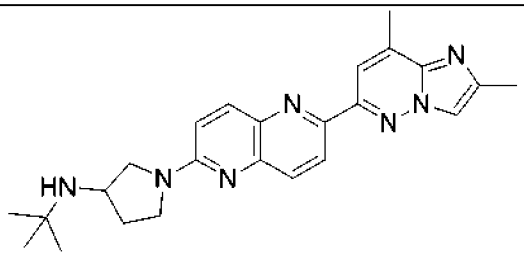
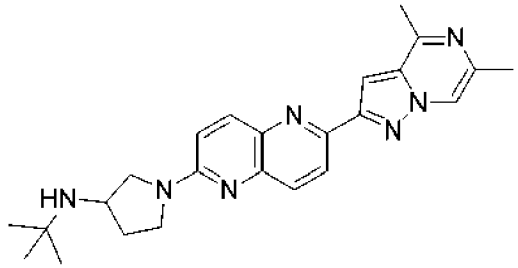
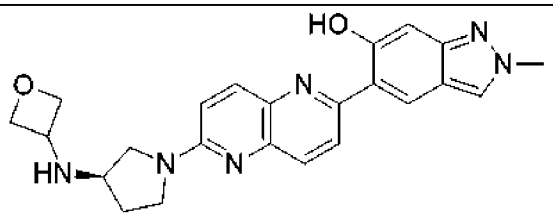
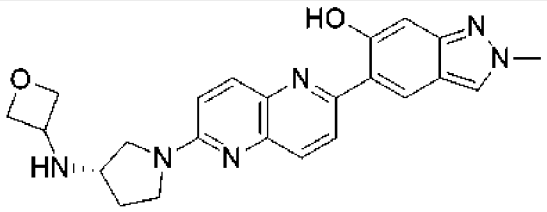
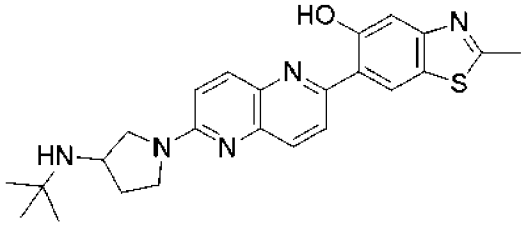
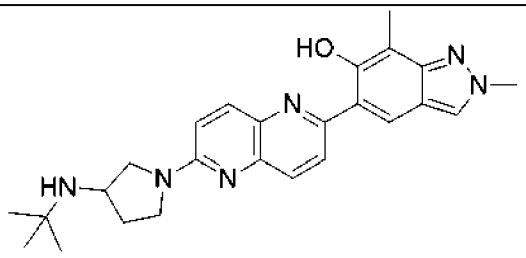
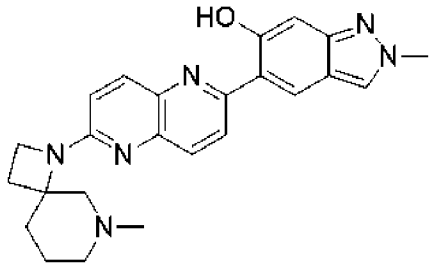
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

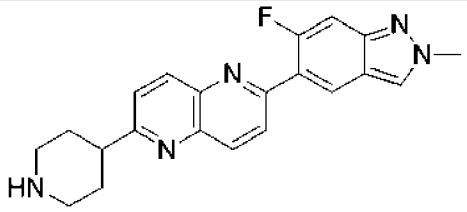
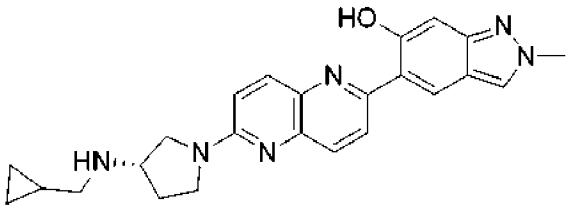
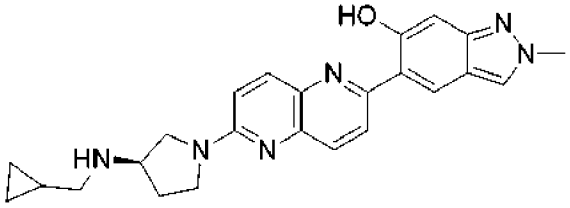
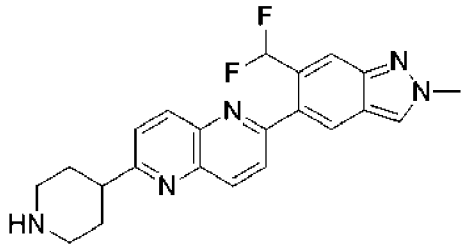
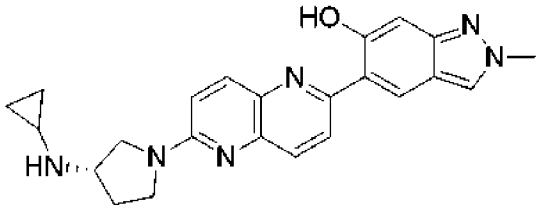
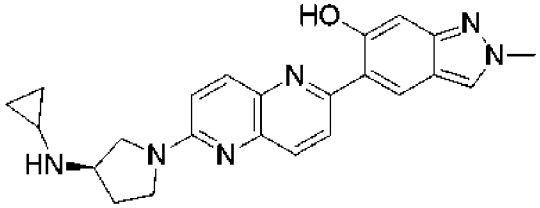
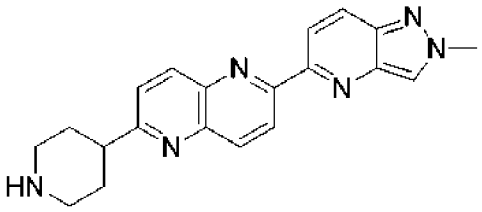
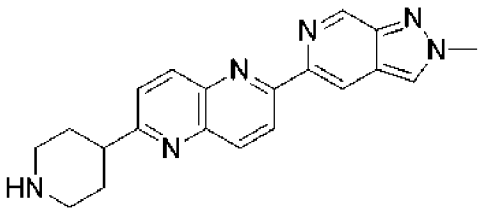
157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

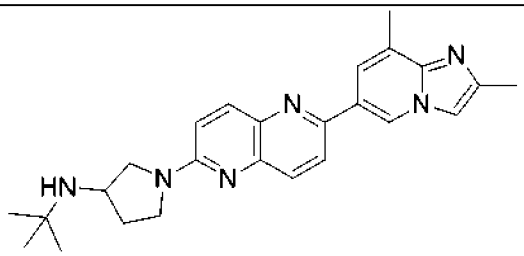
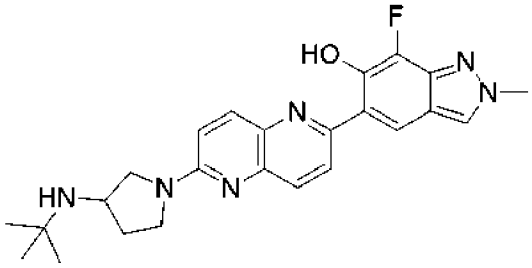
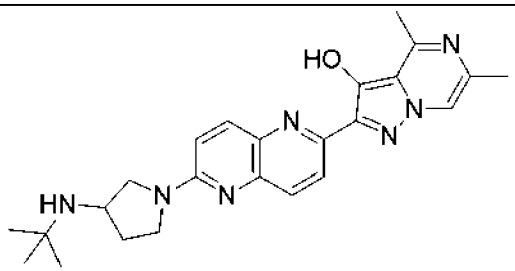
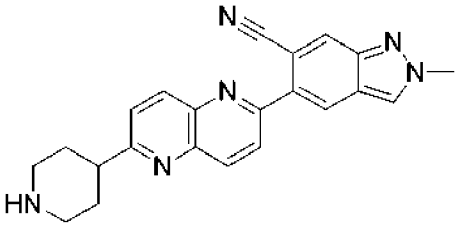
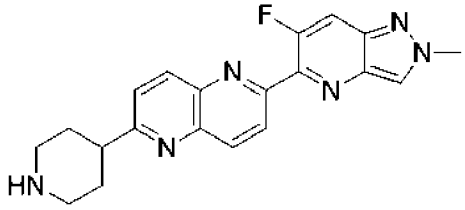
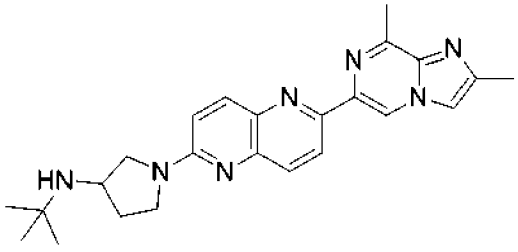
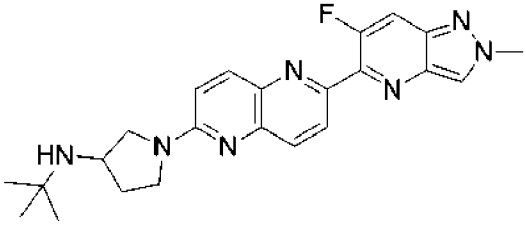
165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

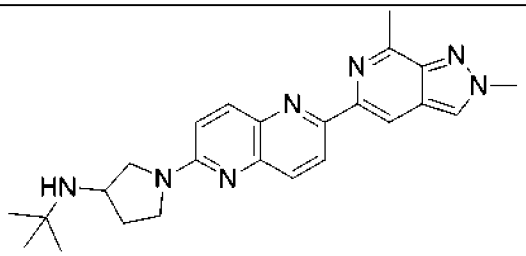
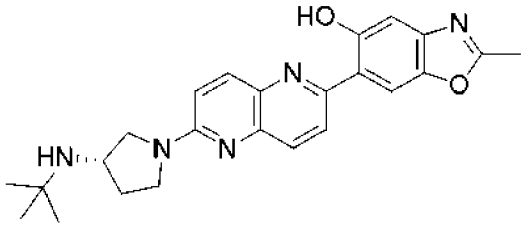
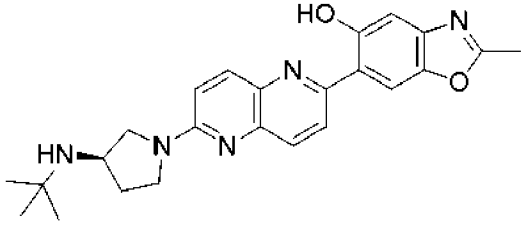
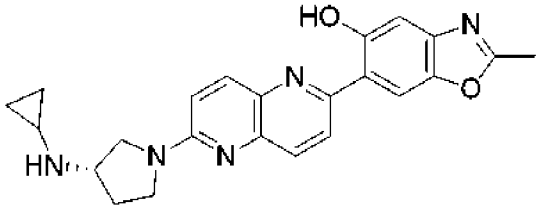
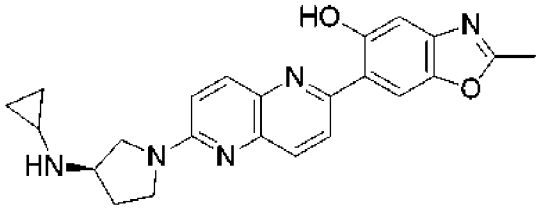
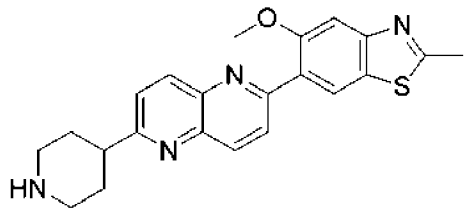
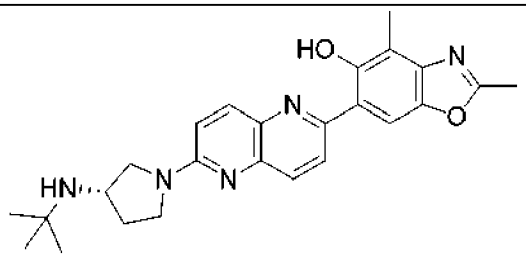
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

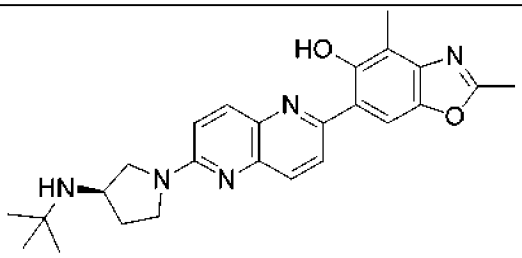
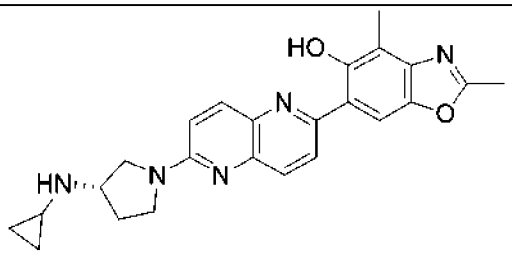
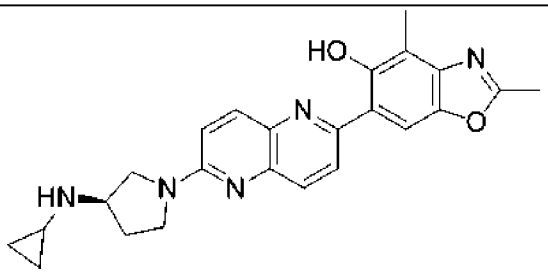
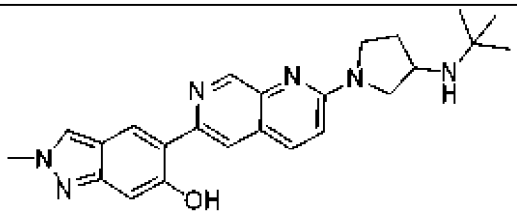
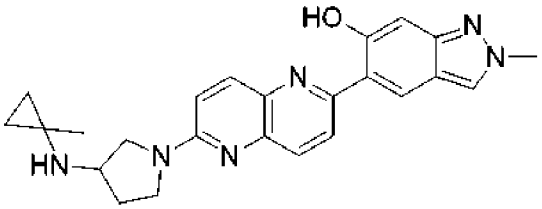
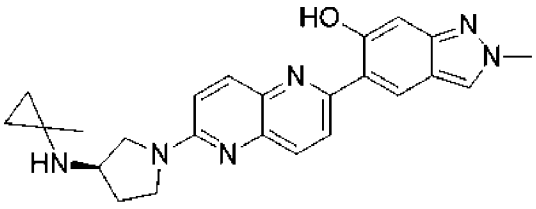
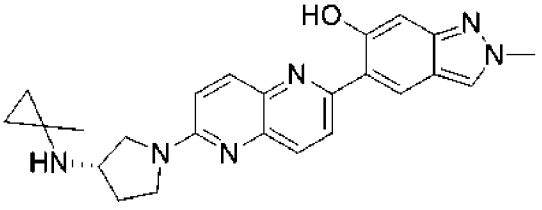
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	

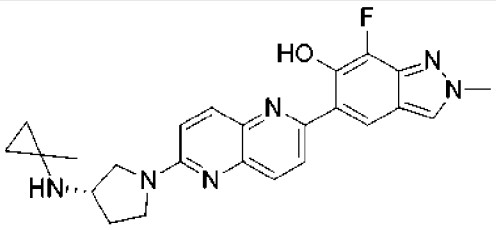
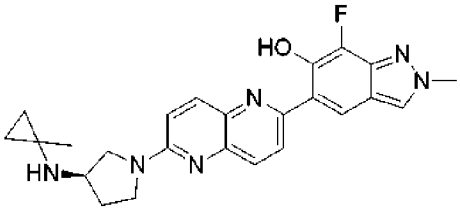
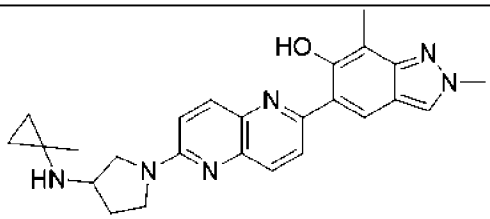
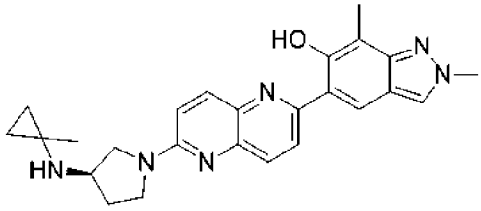
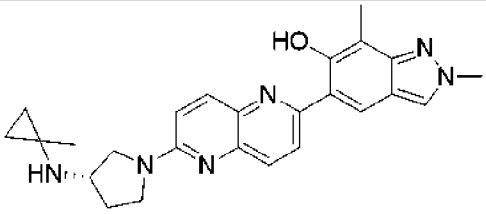
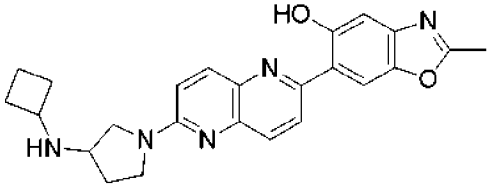
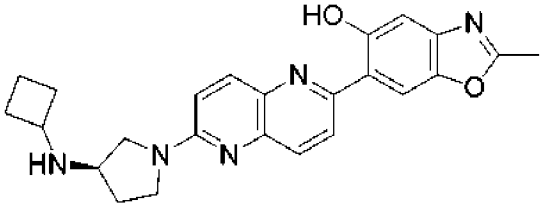
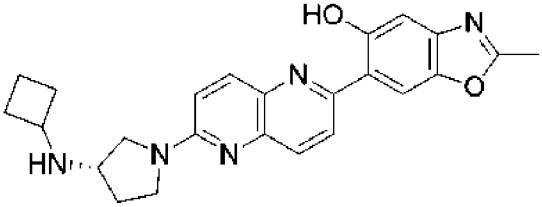
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	

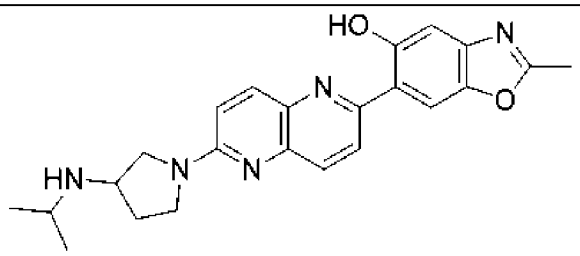
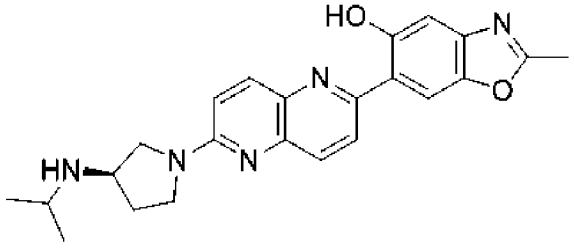
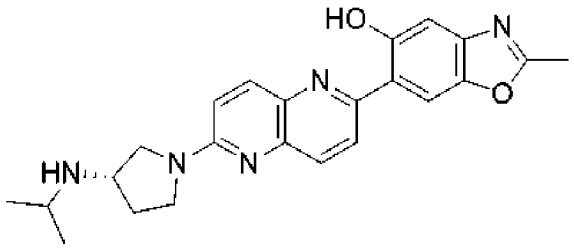
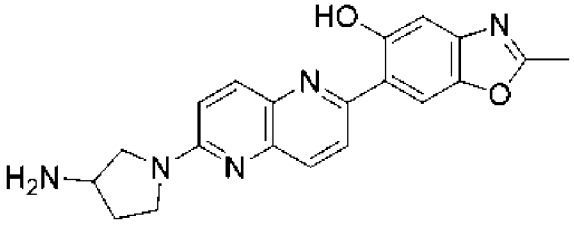
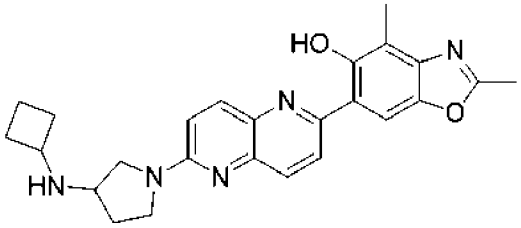
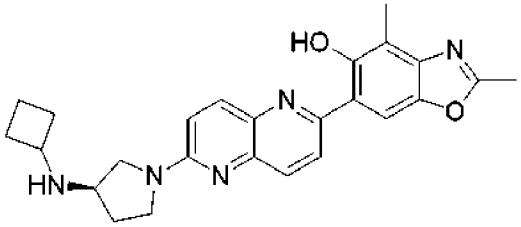
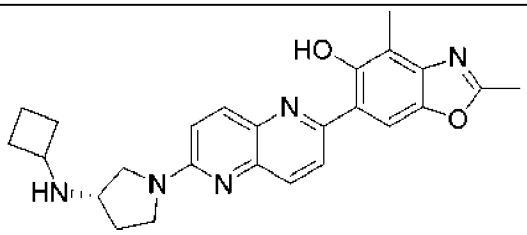
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	

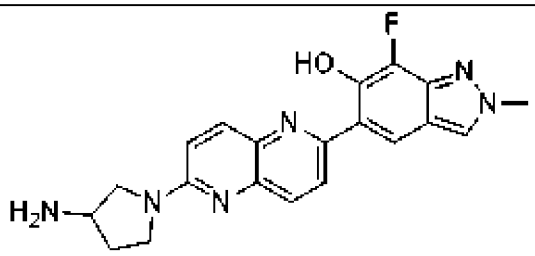
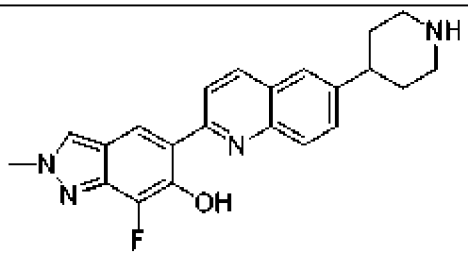
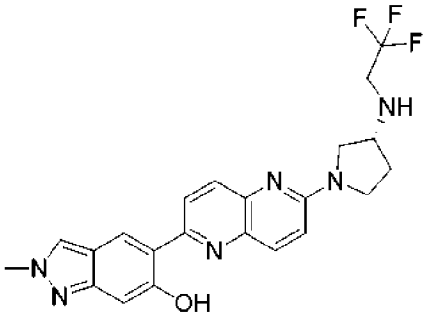
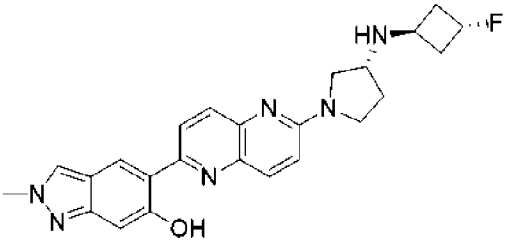
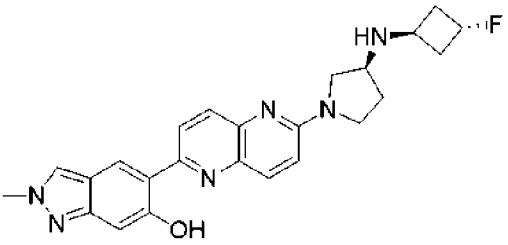
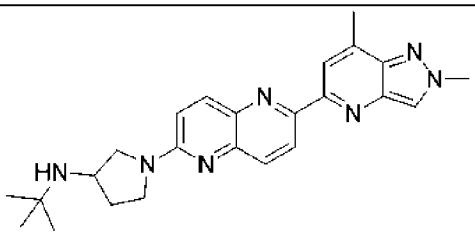
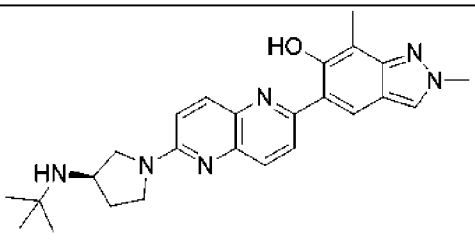
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

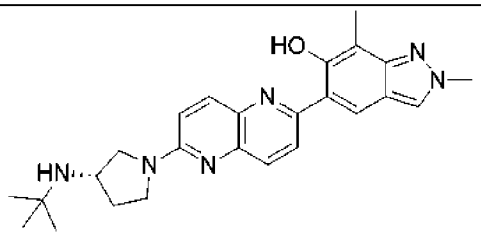
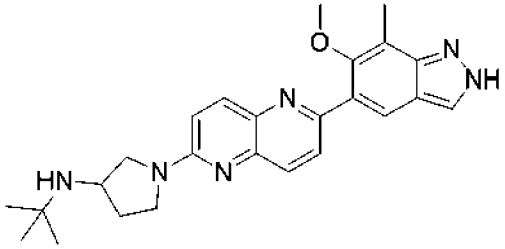
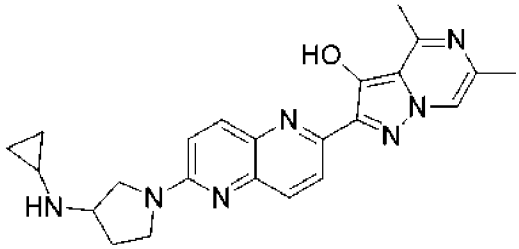
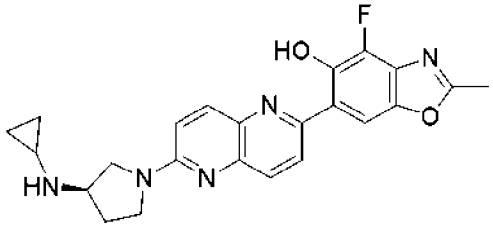
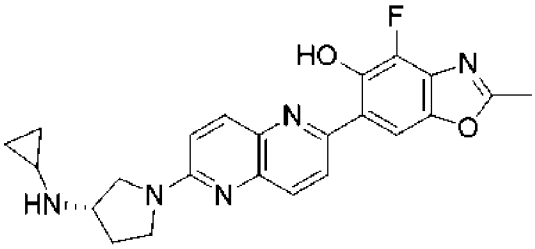
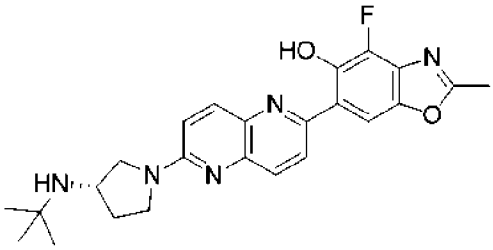
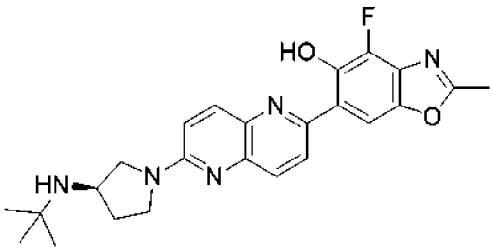
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	

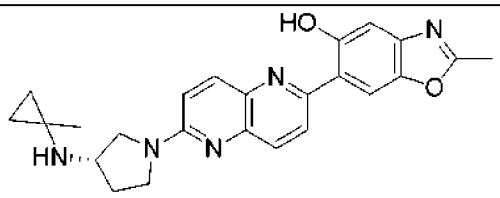
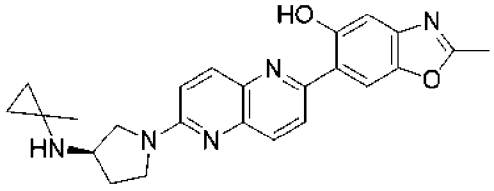
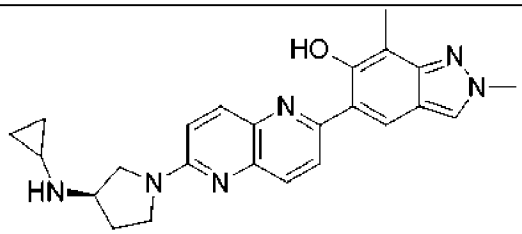
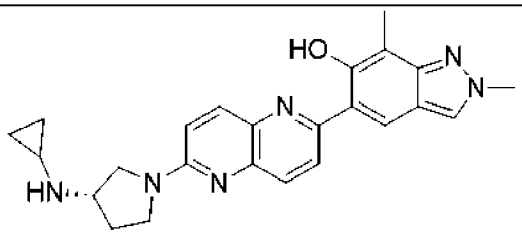
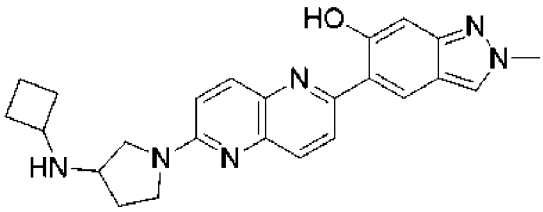
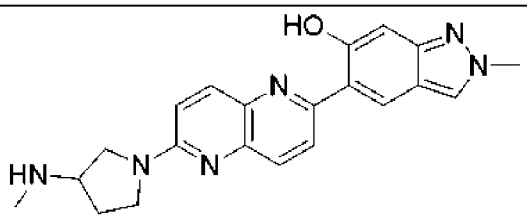
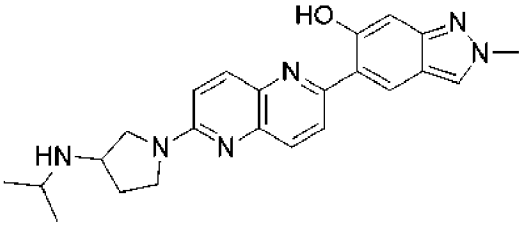
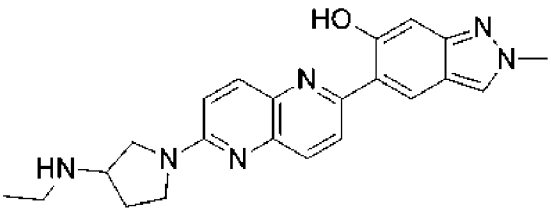
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

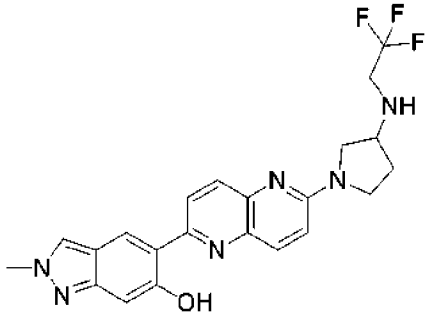
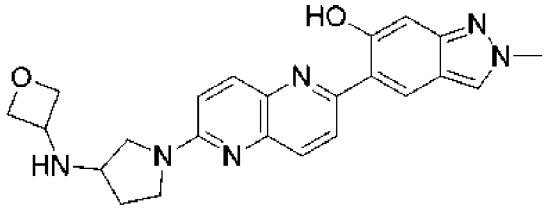
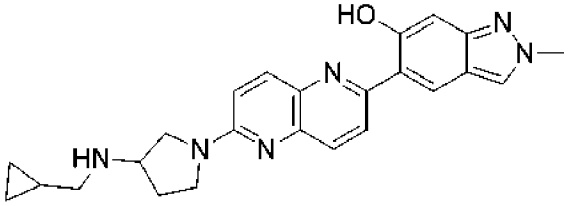
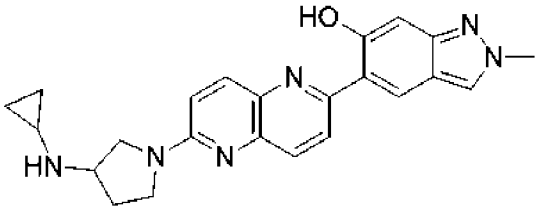
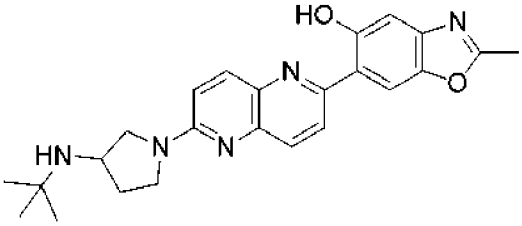
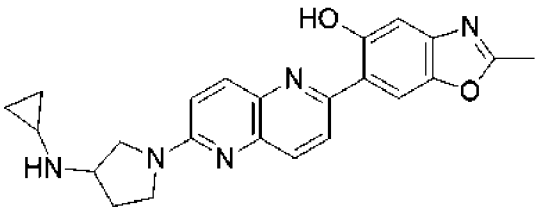
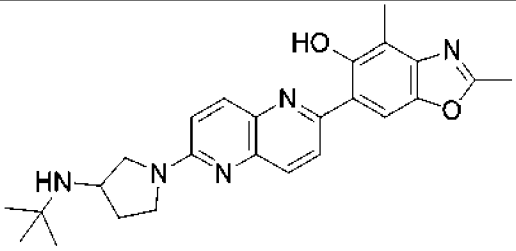
222	
223	
224	
225	
226	
228	
229	
230	

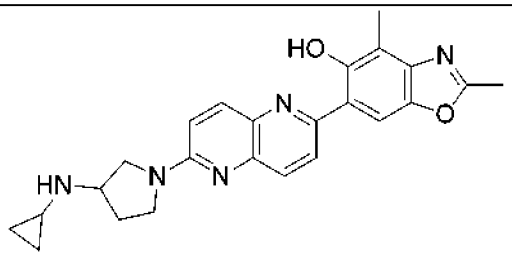
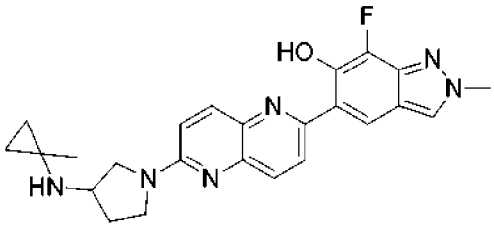
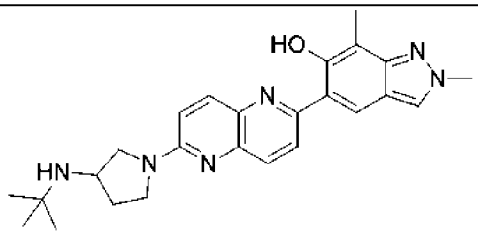
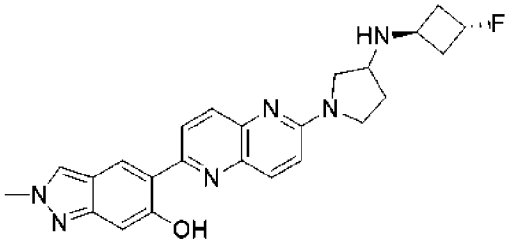
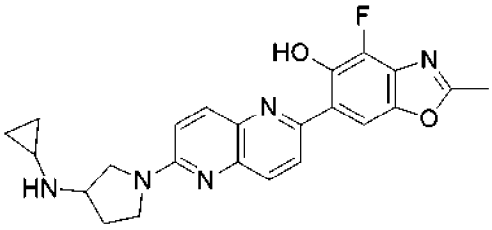
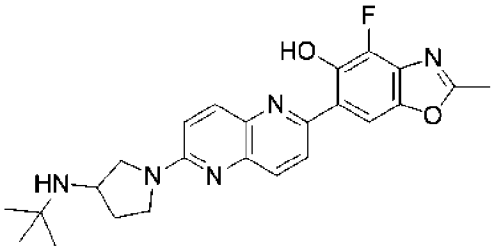
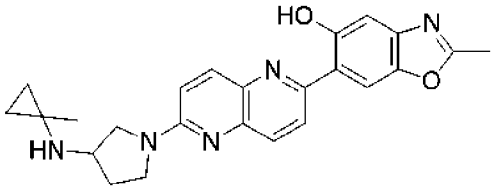
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	

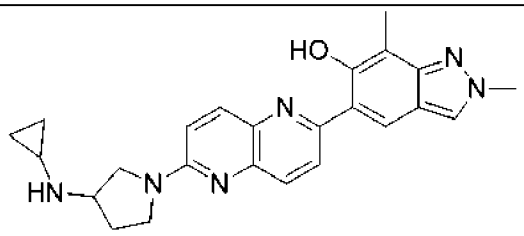
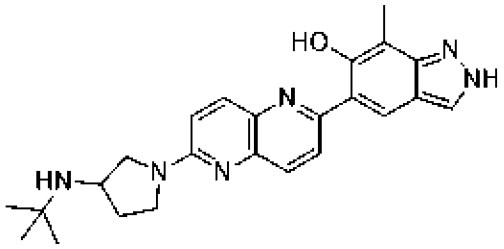
238	
241	
245	
246	
247	
248	
249	

250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

257	
258	
259	
260	
262	
263	
264	
265	

266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	

273	
274	
275	
277	
278	
279	
280	

281	
282	

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 100 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 101 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 102 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-гидрокси-2-метил-2H-4λ^4-имидазо[2,1-f]пиридазил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 103 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет

собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); X и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 4-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 4-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); X и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X, Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 4-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X, Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; каждый из X и Z независимо представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^2 представляет собой галоген (например, F); m равняется 1; и n равняется 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^3 представляет собой галоген (например, F); m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CF); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1-метилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2-метилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,2-диметилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2-этилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2-диметилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 4,7-диазаспиро[2.5]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$

(например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,3'-бипирролидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1-метилпиперадинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой $-N(R^4)-$ (например, $-N(CH_3)-$); X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 127, 153, 154 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-N(Me)_2$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы

(I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперадинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой -N(R^4)- (например, -N(CH_3)-); X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 130 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -NH(Et)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -N($Me)_2$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 133 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, октагидропирроло[1,2-a]пиразил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,6-диметилпиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1-этилпиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2-метилпиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 139, 140 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-бром-4-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из

L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); X и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1-метилпиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-метокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CF); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); R^3 представляет собой галоген (например, F); m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 6-метокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); R^3 представляет собой галоген (например, F); m равняется 0; и n равняется 1. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I),

(I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 148 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-гидрокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 149 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 3-гидрокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 150 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-гидрокси-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 151 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой моноциклический гетероарил (например, 1H-имидазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует;

X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 152 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X, Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 155 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C; R^B представляет собой водород; R^C представляет собой циклоалкил (например, циклобутанил); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 156, 157, 262 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C; R^B представляет собой водород; R^C представляет собой циклоалкил (например, циклопропил); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 158 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, азетидинил); L^1 отсутствует; L^2 представляет собой -O-; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение 159 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, декагидроциклопента[2,1-b:5,1-b']дипирролил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6)

(например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 160 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-метоксиизохинолинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 161 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,6-диазаспиро[3.4]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 162 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,6-диазаспиро[3.5]нонанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 163 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,7-диазаспиро[3.5]нонанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 164 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, азетидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и

Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) 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 гетероарил (например, 6-гидроксиизохинолинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 166 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-3-метилхиназолин-4(3H)-онил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 167 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-метокси-3-метилхиназолин-4(3H)-онил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 168 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой бициклический гетероциклил (например, 1,7-диазаспиро[3.5]нонанил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил (например, $-CH_3$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 169 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$

(например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(CH_3)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 170, 172, 263 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^iPr)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 171, 173, 264 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-4H-хромен-4-онил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 174 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 175 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-метокси-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 176 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-метокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$

(например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 177 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой бициклический гетероциклил (например, 1,6-диазаспиро[3.4]октанил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 178 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(Et)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 179, 180, 265 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой бициклический гетероциклил (например, 1,6-диазаспиро[3.4]октанил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой C_1-C_6алкил (например, $-CH_3$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 181 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(CH_2CF_3)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 182, 245, 266 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -

NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 183 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 184 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 185 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 186 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 187 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой C(R^6) (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой -NR^BR^C (например, -NH($CHCH_2OCH_2$)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 188, 189,

267 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 190 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 191 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой бициклический гетероциклил (например, 1,6-диазаспиро[3.5]нонанил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой C_1-C_6алкил (например, $-CH_3$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 192 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-фтор-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 193 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH($CH_2CHCH_2CH_2$)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 194, 195,

268 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-(дифторметил)-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 196 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-6-гидрокси-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 197, 198, 269 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 199 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 200 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 201 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 202 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 3-гидрокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 203 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-циано-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 204 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-фтор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 205 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^tBu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 206 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-фтор-2-метил-2H-пиразоло[4,3-

b]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 207 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-пиразоло[3,4-c]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 208 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 209, 210, 270 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 211, 212, 271 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-метокси-2-метилбензо[d]тиазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 213 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2,4-диметилбензо[d]оксазолил); B

представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}-Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 214, 215, 272 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2,4-диметилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 216, 217, 273 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; Y представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); X и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}-Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-d) представляет собой соединение 218 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH($C(CH_3)CH_2CH_2$)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 219, 220, 221 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH($C(CH_3)CH_2CH_2$)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 222, 223, 274 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или

стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(C(CH_3)CH_2CH_2)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 224, 225, 226 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклобутил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 228, 229, 230 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(изопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 231, 232, 233 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH_2$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 234 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2,4-диметилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклобутил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение

формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 235, 236, 237 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH_2$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 238 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-7-фтор-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперидинил); каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формул (I), (I-a), (I-b) и (I-d) представляет собой соединение 241 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(CH_2CF_3)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 245 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(CHCH_2CHFCH_2)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 246, 247, 277 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^t$-Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I),

(I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 248 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}-Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 249, 250, 275 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I), A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-метокси-7-метил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(^{t}-Bu)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 251 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 3-гидрокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразинил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 252 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 253, 254, 278 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X и Z

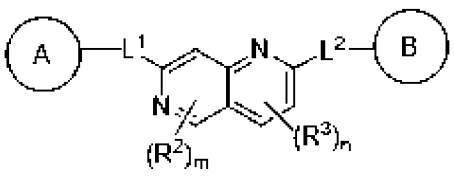
представляют собой $C(R^6)$ (например, CH); Y представляет собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(^t Bu)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 255, 256, 279 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 5-гидрокси-2-метилбензо[d]оксазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, $-NH(C(CH_3)CH_2CH_2)$); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 257, 258, 280 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (I) A представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2H-индазолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пирролидинил), замещенный одной R^1; каждый из L^1 и L^2 отсутствует; X представляет собой $C(R^6)$ (например, CH); Y и Z представляют собой N; R^1 представляет собой $-NR^BR^C$ (например, -NH(циклопропил)); и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), (I-a), (I-b), (I-c) и (I-d) представляет собой соединение 259, 260, 281 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

Как в общем описано применительно к формуле (II) каждый из W и Z может независимо представлять собой N или $C(R^6)$. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой $C(R^6)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CH). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из W и Z независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один из W и Z независимо представляет собой N, а другой из W и Z представляет собой $C(R^6)$ (например, CH).

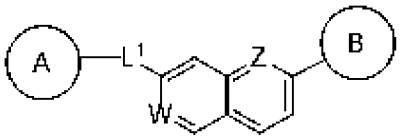
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-a),



(II-a), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляют 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_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, -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 -$S(O)_xR^D$; каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил; каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, -OR^A или -NR^BR^C; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1}; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

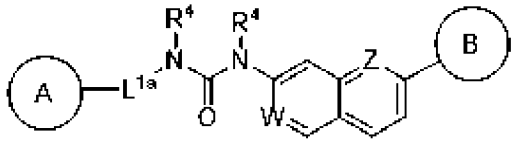
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-b),



(II-b), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из W и Z представляет собой N или $C(R^6)$, где по меньшей мере один из W и Z представляет собой N; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или $-OR^A$; или R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-

C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1}; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-c),

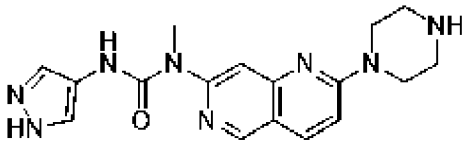
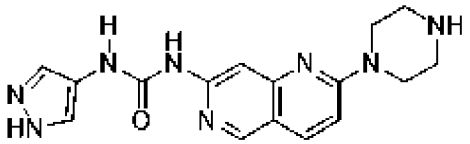
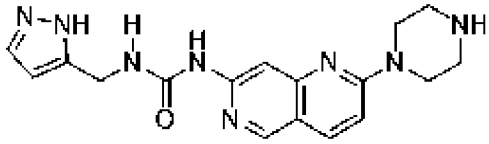


(II-c), или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1; каждый из W и Z представляет собой N или C(R^6), где по меньшей мере один из W и Z представляет собой N; L^{1a} отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен; каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ 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^7; или две группы R^1 вместе с атомом, к которому 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^7; каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, -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 -$S(O)_xR^D$; каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или -OR^A; каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8; каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, -$C(O)R^D$ или -$S(O)_xR^D$; каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR^A; или R^B и R^C вместе с атомом, к

которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9; каждый R^D независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил или C_1-C_6алкиленгетероарил; каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR^A; каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или -OR^{A1}; каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил; каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и x равняется 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из соединения в таблице 2 или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

Таблица 2. Иллюстративные соединения формулы (II)

№ соединения	Структура
110	
111	
112	

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (II) A представляет собой моноциклический гетероарил (например, 1H-пиразолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); L^1 представляет собой -$N(R^4)C(O)N(R^4)$- (например, -$NHC(O)N(CH_3)$-); L^2 отсутствует; W и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), (II-a), (II-b) и (II-c) представляет собой соединение 110 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (II) A представляет собой моноциклический гетероарил (например, 1H-пиразолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); L^1 представляет собой -$N(R^4)C(O)N(R^4)$- (например, -NHC(O)NH-); L^2 отсутствует; W и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), (II-a), (II-b) и (II-c) представляет собой соединение 111 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления применительно к формуле (II) A представляет собой моноциклический гетероарил (например, 1H-пиразолил); B представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазил); L^1 представляет собой C_1-C_6алкилен-$N(R^4)C(O)N(R^4)$- (например, $-CH_2NHC(O)NH-$); L^2 отсутствует; W и Z представляют собой N; и m, и n равняются 0. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II), (II-a), (II-b) и (II-c) представляет собой соединение 112 или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

Фармацевтические композиции, наборы и введение

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

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

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

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции по настоящему изобретению будут варьироваться в

зависимости от принадлежности, размера и/или состояния здоровья поддающегося лечению субъекта и, кроме того, в зависимости от пути, которым композиция подлежит введению. В качестве примера композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес./вес.) активного ингредиента.

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

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

Термин "парентеральный", применяемый в данном документе, включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутриглазную, интравитреальную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, внутригрудинную, интратекальную, внутрипеченочную, внутрибрюшинную, внутриочаговую и внутричерепную методики инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъецируемые формы композиций по настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензии. Такие суспензии можно составлять в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъецируемый препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном

парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут быть использованы, представлены вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

приблизительно 100 мг до приблизительно 1000 мг соединения на стандартную лекарственную форму.

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

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

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

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

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

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

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

Способы применения

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

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

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

формулы (I) или (II) или в здоровой или пораженной заболеванием клетке или ткани).

Способы, описанные в данном документе, можно применять для модулирования сплайсинга, например, нуклеиновой кислоты, содержащей конкретную последовательность (например, последовательность-мишень). Иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают, , среди прочего, *ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR, ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1 , ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M, B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-подобный белок 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4,*

DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFI1, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, 1TGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF, MYT1, MY019, MY03A, MY09B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK5, NEK11, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIA, NFIB, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIL2, NFRKB, NFYA, NFYB, NIPA2, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP3, NLRP7, NLRP8, NLRP13, NME1, NME1-NME2, NME2, NME7, NOL10,

NOP561, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPAS4, NPM1, NR1D1, NR1H3, NR1H4, NR4A3, NR5A1, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C2, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP88, NUP98, NUP160, NUPL1, OAT, OAZ1, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OMA1, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OTX2, OVOL2, OXT, PA2G4, PADI4, PAH, PAN2, PAOX, PAPOLG, PARD3, PARP1, PARVB, PAWR, PAX3, PAX8, PBGD, PBRM1, PBX2, PCBP4, PCCA, PCGF2, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE4D, PDE8B, PDE10A, PD1A3, PDH1, PDLIM5, PDXK, PDZRN3, PELI2, PDK4, PDS5A, PDS5B, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHOX2B, PHTF1, PIAS1, PIEZO1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CA, PIK3CD, PIK3CG, PIK3RI, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKHD1L1, PKD2, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLAGL2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, POU2AF1, POU2F2, POU2F3, PPARA, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PREX1, PREX2, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC, PROCR, PROSC, PRODH, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN11, PTPN22, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RAF1, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, RBPJ, RBSN, REC8, RELB, RFC4, RFT1, RFTN1, RHOA, RHPN2, RIF1, RIT1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RORA, RP1, RP6KA3, RP11-265F1, RP13-36C9, RPAP3, RPN1, RPGR, RPL22, RPL22L1, RPS6KA6, RREB1, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RUNX1, RUNX2, RXRA, RYR3, SAAL1, SAE1, SALL4, SAT1, SATB2, SBCAD, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCN11A, SCO1, SCYL3, SDC1, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SETDB1, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPLI, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, SYCPI, SYTL3, SYTL5, TAF2, TARDBP, TBC1D3G, TBC1D8B, TBC1D26, TBC1D29, TBCEL, TBK1, TBP, TBPL1, TBR1, TBX, TCEB3, TCF3, TCF4, TCF7L2, TCFL5, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TEAD3, TEAD4, TECTB, TEK, TERF1, TERF2, TET2, TFAP2A, TFAP2B, TFAP2C, TFAP4, TFDP1, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN,

TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763 и ZWINT.

Дополнительные иллюстративные гены, кодирующие последовательность-мишень (например, последовательность-мишень, содержащую ДНК или РНК, например pre-mRNA), включают гены, включающие A1CF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74, AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1,GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1,C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPA1, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2,RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVR1, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHI1, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1,TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1,CLCC1, AL590556.3, LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3,RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2,RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, AP1G1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2, APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1,STARD10, ARF4, ARFIP1, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-

769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3,GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A, ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6V1D, ATP7B, ATXN1, ATXN1L, IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5,AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE, BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2,AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54,AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAP1, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR, ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS, AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4, CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2,

CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB, KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11, DCAF8,PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1,NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD, ERRFI1, ESR2,RP11-544I20.2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C, FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFRL1, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1,DDC, FKBP5, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4, FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXYD3, FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7,MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ, GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3,CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141,EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3,ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1,OR51B5, HBG2,HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL,

CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3,HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3,HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2, JDP2, KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20, KCTD7,RABGEF1, KDM1B, KDM4A, AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12,CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3,SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B, BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1,MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1,MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1,MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33,BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E, MS4A7,MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5,MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1,CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2,

MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1,NME1-NME2,NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIPB3, NPIPB4, NPIPB9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4, P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PADI1, PAIP2, PAK1, PAK3, PAK4, PAK7, PALB2, PANK2, PAQR6, PARP11, PARVG, PASK, PAX6, PBRM1, PBXIP1, PCBP3, PCBP4,AC115284.1, PCBP4, RP11-155D18.14, RP11-155D18.12, PCGF3, PCGF5, PCNP, PCSK9, PDCD10, PDCD6, AHRR, PDDC1, PDGFRB, PDIA6, PDIK1L, PDLIM7, PDP1, PDPK1, PDPN, PDZD11, PEA15, PEX2, PEX5, PEX5L, PFKM, PFN4, PGAP2, PGAP2, AC090587.2, PGAP3, PGM3, PGPEP1, PHB, PHC2, PHF20, PHF21A, PHF23, PHKB, PHLDB1, PHOSPHO1, PHOSPHO2, KLHL23, PI4KB, PIAS2, PICALM, PIF1, PIGN, PIGO, PIGT, PIK3CD, PILRB, STAG3L5P-PVRIG2P-PILRB, PIP5K1B, PIR, PISD, PIWIL4,FUT4, PKD2, PKIA, PKIG, PKM, PKN2, PLA1A, PLA2G2A, PLA2G5, PLA2G7, PLAC8, PLAGL1, PLD1, PLD3, PLEKHA1, PLEKHA2, PLEKHA6, PLEKHG5, PLIN1, PLS1, PLS3, PLSCR1, PLSCR2, PLSCR4, PLXNB1, PLXNB2, PMP22, PMS1, PNISR, PNKP, AKT1S1, PNMT, PNPLA4, PNPLA8, PNPO, PNRC1, POC1B, POFUT1, POLB, POLD1, POLH, POLI, POLL, POLR1B, POM121, POM121C, AC006014.7, POM121C, AC211429.1, POMC, POMT1, POP1, PORCN, POU5F1, PSORS1C3, PPARD, PPARG, PPHLN1, PPIL3, PPIL4, PPM1A, PPM1B, AC013717.1, PPP1CB, PPP1R11, PPP1R13L, PPP1R26, PPP1R9A, PPP2R2B, PPP3CA, PPP6R1, PPP6R3, PPT2,PPT2-EGFL8, EGFL8, PPWD1, PRDM2, PRDM8, PRELID3A, PREPL, PRICKLE1, PRKAG1, PRMT2, PRMT5, PRMT7, PROM1, PRPS1, PRPSAP2, PRR14L, PRR15L, PRR5,PRR5-ARHGAP8, PRR5L, PRR7, PRRC2B, PRRT4, PRSS50, PRSS45, PRSS44, PRUNE, PRUNE1, PSEN1, PSMA2, PSMF1, PSORS1C1, PSPH, PSRC1, PTBP3, PTHLH, PTK2, PTPDC1, PTPRM, PUF60, PUM2, PUS1, PUS10, PXN, PXYLP1, PYCR1, QRICH1, R3HCC1L, R3HDM2, RAB17, RAB23, RAB3A, RAB3D, TMEM205, RAB4B-EGLN2, EGLN2, AC008537.1, RAB5B, RAB7L1, RABL2A, RABL2B, RABL5, RACGAP1, RAD17, RAD51L3-RFFL, RAD51D, RAD52, RAE1, RAI14, RAI2, RALBP1, RAN, RANGAP1, RAP1A, RAP1B, RAP1GAP, RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7,AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E,

RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC, RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4,ANG, AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8,CDK11A, RP11-120M18.2,PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1,CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6,INO80C, RP11-337C18.10,CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4,IRF9, RP11-484M3.5,UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6,CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4,SQRDL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6,GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32,RPL17, RPL23A, RPL36,HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRN1, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, SGK3,C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1,Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1, SIGLEC5,SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4, AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2, SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53, SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8, SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13, SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11, SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1, SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN, SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L, SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3,

STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC, STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H, TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6,CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14, TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239,

ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.

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

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

Соединения, описанные в данном документе, кроме того, можно применять для модулирования последовательности, содержащей конкретную последовательность сайта сплайсинга, например последовательность РНК (например, последовательность pre-mRNA). В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 5'-сайта сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит последовательность 3'-сайта сплайсинга. Иллюстративные генные последовательности и последовательности сайтов сплайсинга (например, последовательности 5'-сайтов сплайсинга) включают AAAgcaaguu (SEQ ID NO: 1), AAAguaaaaa (SEQ ID NO: 2), AAAguaaaau (SEQ ID NO: 3), AAAguaaagu (SEQ ID NO: 4), AAAguaaaua (SEQ ID NO: 5), AAAguaaaug (SEQ ID NO: 6), AAAguaaauu (SEQ ID NO: 7), AAAguaacac (SEQ ID NO: 8), AAAguaacca (SEQ ID NO: 9), AAAguaacuu (SEQ ID NO: 10), AAAguaagaa (SEQ ID NO: 11), AAAguaagac (SEQ ID NO: 12), AAAguaagag (SEQ ID NO: 13), AAAguaagau (SEQ ID NO: 14), AAAguaagca (SEQ ID NO: 15), AAAguaagcc (SEQ ID NO: 16), AAAguaagcu (SEQ ID NO: 17), AAAguaagga (SEQ ID NO: 18), AAAguaaggg (SEQ ID NO: 19), AAAguaaggu (SEQ ID NO: 20), AAAguaagua (SEQ ID NO: 21), AAAguaaguc (SEQ ID NO: 22), AAAguaagug (SEQ ID NO: 23), AAAguaaguu (SEQ ID NO: 24), AAAguaaucu (SEQ ID NO: 25), AAAguaauua (SEQ ID NO: 26), AAAguacaaa (SEQ ID NO: 27), AAAguaccgg (SEQ ID NO: 28), AAAguacuag (SEQ ID NO: 29), AAAguacugg (SEQ ID NO: 30), AAAguacuuc

(SEQ ID NO: 31), AAAguacuug (SEQ ID NO: 32), AAAguagcuu (SEQ ID NO: 33), AAAguaggag (SEQ ID NO: 34), AAAguaggau (SEQ ID NO: 35), AAAguagggg (SEQ ID NO: 36), AAAguaggua (SEQ ID NO: 37), AAAguaguaa (SEQ ID NO: 38), AAAguauauu (SEQ ID NO: 39), AAAguauccu (SEQ ID NO: 40), AAAguaucuc (SEQ ID NO: 41), AAAguaugga (SEQ ID NO: 42), AAAguaugua (SEQ ID NO: 43), AAAguaugug (SEQ ID NO: 44), AAAguauguu (SEQ ID NO: 45), AAAguauugg (SEQ ID NO: 46), AAAguauuuu (SEQ ID NO: 47), AAAgucagau (SEQ ID NO: 48), AAAgucugag (SEQ ID NO: 49), AAAgugaaua (SEQ ID NO: 50), AAAgugagaa (SEQ ID NO: 51), AAAgugagac (SEQ ID NO: 52), AAAgugagag (SEQ ID NO: 53), AAAgugagau (SEQ ID NO: 54), AAAgugagca (SEQ ID NO: 55), AAAgugagcu (SEQ ID NO: 56), AAAgugaggg (SEQ ID NO: 57), AAAgugagua (SEQ ID NO: 58), AAAgugaguc (SEQ ID NO: 59), AAAgugagug (SEQ ID NO: 60), AAAgugaguu (SEQ ID NO: 61), AAAgugcguc (SEQ ID NO: 62), AAAgugcuga (SEQ ID NO: 63), AAAgugggguc (SEQ ID NO: 64), AAAgugggguu (SEQ ID NO: 65), AAAgugguaa (SEQ ID NO: 66), AAAguguaug (SEQ ID NO: 67), AAAgugugug (SEQ ID NO: 68), AAAguguguu (SEQ ID NO: 69), AAAguuaagu (SEQ ID NO: 70), AAAguuacuu (SEQ ID NO: 71), AAAguuagug (SEQ ID NO: 72), AAAguuaugu (SEQ ID NO: 73), AAAguugagu (SEQ ID NO: 74), AAAguuugua (SEQ ID NO: 75), AACguaaaac (SEQ ID NO: 76), AACguaaagc (SEQ ID NO: 77), AACguaaagg (SEQ ID NO: 78), AACguaagca (SEQ ID NO: 79), AACguaaggg (SEQ ID NO: 80), AACguaaguc (SEQ ID NO: 81), AACguaagug (SEQ ID NO: 82), AACguaaugg (SEQ ID NO: 83), AACguaguga (SEQ ID NO: 84), AACguaugua (SEQ ID NO: 85), AACguauguu (SEQ ID NO: 86), AACgugagca (SEQ ID NO: 87), AACgugagga (SEQ ID NO: 88), AACgugauuu (SEQ ID NO: 89), AACgugggau (SEQ ID NO: 90), AACgugggua (SEQ ID NO: 91), AACguguguu (SEQ ID NO: 92), AACguuggua (SEQ ID NO: 93), AAGgcaaauu (SEQ ID NO: 94), AAGgcaagag (SEQ ID NO: 95), AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AAGgcaagcc (SEQ ID NO: 97), AAGgcaagga (SEQ ID NO: 98), AAGgcaaggg (SEQ ID NO: 99), AAGgcaagug (SEQ ID NO: 100), AAGgcaaguu (SEQ ID NO: 101), AAGgcacugc (SEQ ID NO: 102), AAGgcagaaa (SEQ ID NO: 103), AAGgcaggau (SEQ ID NO: 104), AAGgcaggca (SEQ ID NO: 105), AAGgcaggga (SEQ ID NO: 106), AAGgcagggg (SEQ ID NO: 107), AAGgcaggua (SEQ ID NO: 108), AAGgcaggug (SEQ ID NO: 109), AAGgcaucuc (SEQ ID NO: 110), AAGgcaugcu (SEQ ID NO: 111), AAGgcaugga (SEQ ID NO: 112), AAGgcauguu (SEQ ID NO: 113), AAGgcauuau (SEQ ID NO: 114), AAGgcgagcu (SEQ ID NO: 115), AAGgcgaguc (SEQ ID NO: 116), AAGgcgaguu (SEQ ID NO: 117), AAGgcuagcc (SEQ ID NO: 118), AAGguaaaaa (SEQ ID NO: 119), AAGguaaaac (SEQ ID NO: 120), AAGguaaaag (SEQ ID NO: 121), AAGguaaaau (SEQ ID NO: 122), AAGguaaaca (SEQ ID NO: 123), AAGguaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGguaaacu (SEQ ID NO: 125), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), AAGguaaagu (SEQ ID NO: 129), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131), AAGguaaaug (SEQ ID NO: 132), AAGguaaauu (SEQ ID NO: 133), AAGguaacaa (SEQ ID NO: 134), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), AAGguaacuc (SEQ ID NO: 138), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), AAGguaagac (SEQ ID NO: 142), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143),

AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), AAGguaagga (SEQ ID NO: 149), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), AAGguaaggg (SEQ ID NO: 151), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), AAGguaaguc (SEQ ID NO: 154), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), AAGguaauag (SEQ ID NO: 159), AAGguaauau (SEQ ID NO: 160), AAGguaauca (SEQ ID NO: 161), AAGguaaucc (SEQ ID NO: 162), AAGguaaucu (SEQ ID NO: 163), AAGguaauga (SEQ ID NO: 164), AAGguaaugc (SEQ ID NO: 165), AAGguaaugg (SEQ ID NO: 166), AAGguaaugu (SEQ ID NO: 167), AAGguaauua (SEQ ID NO: 168), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 169), AAGguaauug (SEQ ID NO: 170), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 171), AAGguacaaa (SEQ ID NO: 172), AAGguacaag (SEQ ID NO: 173), AAGguacaau (SEQ ID NO: 174), AAGguacacc (SEQ ID NO: 175), AAGguacacu (SEQ ID NO: 176), AAGguacagg (SEQ ID NO: 177), AAGguacagu (SEQ ID NO: 178), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), AAGguacaug (SEQ ID NO: 180), AAGguacauu (SEQ ID NO: 181), AAGguaccaa (SEQ ID NO: 182), AAGguaccag (SEQ ID NO: 183), AAGguaccca (SEQ ID NO: 184), AAGguacccu (SEQ ID NO: 185), AAGguaccuc (SEQ ID NO: 186), AAGguaccug (SEQ ID NO: 187), AAGguaccuu (SEQ ID NO: 188), AAGguacgaa (SEQ ID NO: 189), AAGguacggg (SEQ ID NO: 190), AAGguacggu (SEQ ID NO: 191), AAGguacguc (SEQ ID NO: 192), AAGguacguu (SEQ ID NO: 193), AAGguacuaa (SEQ ID NO: 194), AAGguacuau (SEQ ID NO: 195), AAGguacucu (SEQ ID NO: 196), AAGguacuga (SEQ ID NO: 197), AAGguacugc (SEQ ID NO: 198), AAGguacugu (SEQ ID NO: 199), AAGguacuuc (SEQ ID NO: 200), AAGguacuug (SEQ ID NO: 201), AAGguacuuu (SEQ ID NO: 202), AAGguagaaa (SEQ ID NO: 203), AAGguagaac (SEQ ID NO: 204), AAGguagaca (SEQ ID NO: 205), AAGguagacc (SEQ ID NO: 206), AAGguagacu (SEQ ID NO: 207), AAGguagagu (SEQ ID NO: 208), AAGguagaua (SEQ ID NO: 209), AAGguagcaa (SEQ ID NO: 210), AAGguagcag (SEQ ID NO: 211), AAGguagcca (SEQ ID NO: 212), AAGguagccu (SEQ ID NO: 213), AAGguagcua (SEQ ID NO: 214), AAGguagcug (SEQ ID NO: 215), AAGguagcuu (SEQ ID NO: 216), AAGguaggaa (SEQ ID NO: 217), AAGguaggag (SEQ ID NO: 218), AAGguaggau (SEQ ID NO: 219), AAGguaggca (SEQ ID NO: 220), AAGguaggcc (SEQ ID NO: 221), AAGguaggcu (SEQ ID NO: 222), AAGguaggga (SEQ ID NO: 223), AAGguagggc (SEQ ID NO: 224), AAGguagggg (SEQ ID NO: 225), AAGguagggu (SEQ ID NO: 226), AAGguaggua (SEQ ID NO: 227), AAGguagguc (SEQ ID NO: 228), AAGguaggug (SEQ ID NO: 229), AAGguagguu (SEQ ID NO: 230), AAGguaguaa (SEQ ID NO: 231), AAGguaguag (SEQ ID NO: 232), AAGguagucu (SEQ ID NO: 233), AAGguagugc (SEQ ID NO: 234), AAGguagugg (SEQ ID NO: 235), AAGguaguuc (SEQ ID NO: 236), AAGguaguuu (SEQ ID NO: 237), AAGguauaaa (SEQ ID NO: 238), AAGguauaau (SEQ ID NO: 239), AAGguauaca (SEQ ID NO: 240), AAGguauacu (SEQ ID NO: 241), AAGguauaua (SEQ ID NO: 242), AAGguauauc (SEQ ID NO: 243), AAGguauaug (SEQ ID NO: 244), AAGguauauu (SEQ ID NO: 245), AAGguaucac (SEQ ID NO: 246), AAGguaucag (SEQ ID NO: 247), AAGguauccc (SEQ ID NO: 248), AAGguauccu (SEQ ID NO: 249), AAGguaucuc (SEQ ID NO: 250), AAGguaucug (SEQ ID NO: 251), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 252), AAGguaugaa (SEQ ID NO: 253), AAGguaugac

(SEQ ID NO: 254), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255), AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), AAGguaugcc (SEQ ID NO: 258), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), AAGguaugga (SEQ ID NO: 260), AAGguauggc (SEQ ID NO: 261), AAGguauggg (SEQ ID NO: 262), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263), AAGguauguc (SEQ ID NO: 264), AAGguaugug (SEQ ID NO: 265), AAGguauguu (SEQ ID NO: 266), AAGguauuaa (SEQ ID NO: 267), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), AAGguauuag (SEQ ID NO: 269), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguauucc (SEQ ID NO: 271), AAGguauuga (SEQ ID NO: 272), AAGguauugu (SEQ ID NO: 273), AAGguauuua (SEQ ID NO: 274), AAGguauuuc (SEQ ID NO: 275), AAGguauuug (SEQ ID NO: 276), AAGguauuuu (SEQ ID NO: 277), AAGgucaaau (SEQ ID NO: 278), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279), AAGgucaagu (SEQ ID NO: 280), AAGgucacag (SEQ ID NO: 281), AAGgucagaa (SEQ ID NO: 282), AAGgucagac (SEQ ID NO: 283), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), AAGgucagca (SEQ ID NO: 285), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), AAGgucagcg (SEQ ID NO: 287), AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), AAGgucaggc (SEQ ID NO: 290), AAGgucaggg (SEQ ID NO: 291), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGgucaguc (SEQ ID NO: 294), AAGgucagug (SEQ ID NO: 295), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAGgucauag (SEQ ID NO: 297), AAGgucaucu (SEQ ID NO: 298), AAGguccaca (SEQ ID NO: 299), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AAGguccaua (SEQ ID NO: 301), AAGgucccag (SEQ ID NO: 302), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), AAGguccuuc (SEQ ID NO: 304), AAGgucgagg (SEQ ID NO: 305), AAGgucuaau (SEQ ID NO: 306), AAGgucuacc (SEQ ID NO: 307), AAGgucuaua (SEQ ID NO: 308), AAGgucuccu (SEQ ID NO: 309), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310), AAGgucucuu (SEQ ID NO: 311), AAGgucugaa (SEQ ID NO: 312), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), AAGgucuggg (SEQ ID NO: 315), AAGgucugua (SEQ ID NO: 316), AAGgucuguu (SEQ ID NO: 317), AAGgucuucu (SEQ ID NO: 318), AAGgucuuuu (SEQ ID NO: 319), AAGgugaaac (SEQ ID NO: 320), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), AAGgugaaau (SEQ ID NO: 322), AAGgugaacu (SEQ ID NO: 323), AAGgugaagc (SEQ ID NO: 324), AAGgugaagg (SEQ ID NO: 325), AAGgugaagu (SEQ ID NO: 326), AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), AAGgugaaug (SEQ ID NO: 328), AAGgugaauu (SEQ ID NO: 329), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), AAGgugacag (SEQ ID NO: 331), AAGgugacau (SEQ ID NO: 332), AAGgugacug (SEQ ID NO: 333), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), AAGgugaggc (SEQ ID NO: 344), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), AAGgugaggu (SEQ ID NO: 346), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), AAGgugauaa (SEQ ID NO: 351), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), AAGgugaucc (SEQ ID NO: 353), AAGgugauga (SEQ ID NO: 354), AAGgugaugc (SEQ ID NO: 355), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgugauua (SEQ ID NO: 357), AAGgugauug (SEQ ID NO: 358), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), AAGgugcaca (SEQ ID NO: 360), AAGgugcauc (SEQ ID NO: 361), AAGgugcccu (SEQ ID NO: 362), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGgugcgug

(SEQ ID NO: 364), AAGgugcguu (SEQ ID NO: 365), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugcuga (SEQ ID NO: 367), AAGgugcugc (SEQ ID NO: 368), AAGgugcugg (SEQ ID NO: 369), AAGgugcuua (SEQ ID NO: 370), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), AAGguggcua (SEQ ID NO: 373), AAGguggcug (SEQ ID NO: 374), AAGguggcuu (SEQ ID NO: 375), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), AAGgugggag (SEQ ID NO: 377), AAGgugggau (SEQ ID NO: 378), AAGgugggca (SEQ ID NO: 379), AAGgugggcc (SEQ ID NO: 380), AAGgugggcg (SEQ ID NO: 381), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), AAGguggggu (SEQ ID NO: 383), AAGgugggua (SEQ ID NO: 384), AAGgugggug (SEQ ID NO: 385), AAGguggguu (SEQ ID NO: 386), AAGgugguaa (SEQ ID NO: 387), AAGgugguac (SEQ ID NO: 388), AAGgugguau (SEQ ID NO: 389), AAGguggugg (SEQ ID NO: 390), AAGgugguua (SEQ ID NO: 391), AAGgugguuc (SEQ ID NO: 392), AAGgugguuu (SEQ ID NO: 393), AAGguguaag (SEQ ID NO: 394), AAGgugucaa (SEQ ID NO: 395), AAGgugucag (SEQ ID NO: 396), AAGgugucug (SEQ ID NO: 397), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), AAGgugugag (SEQ ID NO: 399), AAGgugugca (SEQ ID NO: 400), AAGgugugga (SEQ ID NO: 401), AAGguguggu (SEQ ID NO: 402), AAGgugugua (SEQ ID NO: 403), AAGguguguc (SEQ ID NO: 404), AAGgugugug (SEQ ID NO: 405), AAGguguguu (SEQ ID NO: 406), AAGguguucu (SEQ ID NO: 407), AAGguguugc (SEQ ID NO: 408), AAGguguugg (SEQ ID NO: 409), AAGguguuug (SEQ ID NO: 410), AAGguuaaaa (SEQ ID NO: 411), AAGguuaaca (SEQ ID NO: 412), AAGguuaagc (SEQ ID NO: 413), AAGguuaauu (SEQ ID NO: 414), AAGguuacau (SEQ ID NO: 415), AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguuagca (SEQ ID NO: 418), AAGguuagcc (SEQ ID NO: 419), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420), AAGguuaggc (SEQ ID NO: 421), AAGguuagua (SEQ ID NO: 422), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423), AAGguuagug (SEQ ID NO: 424), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), AAGguuauag (SEQ ID NO: 426), AAGguuauga (SEQ ID NO: 427), AAGguucaaa (SEQ ID NO: 428), AAGguucaag (SEQ ID NO: 429), AAGguuccuu (SEQ ID NO: 430), AAGguucggc (SEQ ID NO: 431), AAGguucguu (SEQ ID NO: 432), AAGguucuaa (SEQ ID NO: 433), AAGguucuga (SEQ ID NO: 434), AAGguucuua (SEQ ID NO: 435), AAGguugaau (SEQ ID NO: 436), AAGguugacu (SEQ ID NO: 437), AAGguugagg (SEQ ID NO: 438), AAGguugagu (SEQ ID NO: 439), AAGguugaua (SEQ ID NO: 440), AAGguugcac (SEQ ID NO: 441), AAGguugcug (SEQ ID NO: 442), AAGguuggaa (SEQ ID NO: 443), AAGguuggca (SEQ ID NO: 444), AAGguuggga (SEQ ID NO: 445), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGguuggua (SEQ ID NO: 447), AAGguugguc (SEQ ID NO: 448), AAGguuggug (SEQ ID NO: 449), AAGguuggguu (SEQ ID NO: 450), AAGguuguaa (SEQ ID NO: 451), AAGguugucc (SEQ ID NO: 452), AAGguugugc (SEQ ID NO: 453), AAGguuguua (SEQ ID NO: 454), AAGguuuacc (SEQ ID NO: 455), AAGguuuaua (SEQ ID NO: 456), AAGguuuauu (SEQ ID NO: 457), AAGguuuccu (SEQ ID NO: 458), AAGguuucgu (SEQ ID NO: 459), AAGguuugag (SEQ ID NO: 460), AAGguuugca (SEQ ID NO: 461), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), AAGguuugcu (SEQ ID NO: 463), AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), AAGguuuggu (SEQ ID NO: 465), AAGguuugua (SEQ ID NO: 466), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), AAGguuugug (SEQ ID NO: 468), AAGguuuuaa (SEQ ID NO: 469), AAGguuuuca (SEQ ID NO: 470), AAGguuuucg (SEQ ID NO: 471), AAGguuuugc (SEQ ID NO: 472), AAGguuuugu (SEQ ID NO: 473), AAGguuuuuu

(SEQ ID NO: 474), AAUgcaagua (SEQ ID NO: 475), AAUgcaaguc (SEQ ID NO: 476), AAUguaaaca (SEQ ID NO: 477), AAUguaaaua (SEQ ID NO: 478), AAUguaaauc (SEQ ID NO: 479), AAUguaaaug (SEQ ID NO: 480), AAUguaaauu (SEQ ID NO: 481), AAUguaacua (SEQ ID NO: 482), AAUguaagaa (SEQ ID NO: 483), AAUguaagag (SEQ ID NO: 484), AAUguaagau (SEQ ID NO: 485), AAUguaagcc (SEQ ID NO: 486), AAUguaagcu (SEQ ID NO: 487), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), AAUguaaguc (SEQ ID NO: 490), AAUguaagug (SEQ ID NO: 491), AAUguaaguu (SEQ ID NO: 492), AAUguaauca (SEQ ID NO: 493), AAUguaauga (SEQ ID NO: 494), AAUguaaugu (SEQ ID NO: 495), AAUguacauc (SEQ ID NO: 496), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), AAUguacgau (SEQ ID NO: 498), AAUguacgua (SEQ ID NO: 499), AAUguacguc (SEQ ID NO: 500), AAUguacgug (SEQ ID NO: 501), AAUguacucu (SEQ ID NO: 502), AAUguaggca (SEQ ID NO: 503), AAUguagguu (SEQ ID NO: 504), AAUguaucua (SEQ ID NO: 505), AAUguaugaa (SEQ ID NO: 506), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), AAUguaugug (SEQ ID NO: 508), AAUguauguu (SEQ ID NO: 509), AAUgucagag (SEQ ID NO: 510), AAUgucagau (SEQ ID NO: 511), AAUgucagcu (SEQ ID NO: 512), AAUgucagua (SEQ ID NO: 513), AAUgucaguc (SEQ ID NO: 514), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516), AAUgucggua (SEQ ID NO: 517), AAUgucuguu (SEQ ID NO: 518), AAUgugagaa (SEQ ID NO: 519), AAUgugagca (SEQ ID NO: 520), AAUgugagcc (SEQ ID NO: 521), AAUgugagga (SEQ ID NO: 522), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524), AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAUgugaguu (SEQ ID NO: 526), AAUgugauau (SEQ ID NO: 527), AAUgugcaua (SEQ ID NO: 528), AAUgugcgua (SEQ ID NO: 529), AAUgugcguc (SEQ ID NO: 530), AAUgugggac (SEQ ID NO: 531), AAUgugggguc (SEQ ID NO: 532), AAUgugggug (SEQ ID NO: 533), AAUgugguuu (SEQ ID NO: 534), AAUgugugua (SEQ ID NO: 535), AAUguuaagu (SEQ ID NO: 536), AAUguuagaa (SEQ ID NO: 537), AAUguuagau (SEQ ID NO: 538), AAUguuagua (SEQ ID NO: 539), AAUguuggug (SEQ ID NO: 540), ACAgcaagua (SEQ ID NO: 541), ACAguaaaua (SEQ ID NO: 542), ACAguaaaug (SEQ ID NO: 543), ACAguaagaa (SEQ ID NO: 544), ACAguaagca (SEQ ID NO: 545), ACAguaagua (SEQ ID NO: 546), ACAguaaguc (SEQ ID NO: 547), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), ACAguaaguu (SEQ ID NO: 549), ACAguacgua (SEQ ID NO: 550), ACAguaggug (SEQ ID NO: 551), ACAguauaac (SEQ ID NO: 552), ACAguaugua (SEQ ID NO: 553), ACAgucaguu (SEQ ID NO: 554), ACAgugagaa (SEQ ID NO: 555), ACAgugagcc (SEQ ID NO: 556), ACAgugagcu (SEQ ID NO: 557), ACAgugagga (SEQ ID NO: 558), ACAgugaggu (SEQ ID NO: 559), ACAgugagua (SEQ ID NO: 560), ACAgugaguc (SEQ ID NO: 561), ACAgugagug (SEQ ID NO: 562), ACAgugaguu (SEQ ID NO: 563), ACAgugggua (SEQ ID NO: 564), ACAguggguu (SEQ ID NO: 565), ACAguguaaa (SEQ ID NO: 566), ACAguuaagc (SEQ ID NO: 567), ACAguuaagu (SEQ ID NO: 568), ACAguuaugu (SEQ ID NO: 569), ACAguugagu (SEQ ID NO: 570), ACAguuguga (SEQ ID NO: 571), ACCguaagua (SEQ ID NO: 572), ACCgugagaa (SEQ ID NO: 573), ACCgugagca (SEQ ID NO: 574), ACCgugaguu (SEQ ID NO: 575), ACCgugggug (SEQ ID NO: 576), ACGguaaaac (SEQ ID NO: 577), ACGguaacua (SEQ ID NO: 578), ACGguaagua (SEQ ID NO: 579), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580), ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), ACGguaauua (SEQ ID NO: 582), ACGguaauuu (SEQ ID NO: 583), ACGguacaau (SEQ ID

NO: 584), ACGguacagu (SEQ ID NO: 585), ACGguaccag (SEQ ID NO: 586), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), ACGguacgua (SEQ ID NO: 588), ACGguaggaa (SEQ ID NO: 589), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACGguaggug (SEQ ID NO: 591), ACGguaguaa (SEQ ID NO: 592), ACGguauaau (SEQ ID NO: 593), ACGguaugac (SEQ ID NO: 594), ACGguaugcg (SEQ ID NO: 595), ACGguaugua (SEQ ID NO: 596), ACGguauguc (SEQ ID NO: 597), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), ACGgugaagu (SEQ ID NO: 599), ACGgugaauc (SEQ ID NO: 600), ACGgugacag (SEQ ID NO: 601), ACGgugacca (SEQ ID NO: 602), ACGgugagaa (SEQ ID NO: 603), ACGgugagau (SEQ ID NO: 604), ACGgugagcc (SEQ ID NO: 605), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), ACGgugagug (SEQ ID NO: 607), ACGgugaguu (SEQ ID NO: 608), ACGgugcgug (SEQ ID NO: 609), ACGguggcac (SEQ ID NO: 610), ACGgugggggc (SEQ ID NO: 611), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612), ACGguguagu (SEQ ID NO: 613), ACGgugucac (SEQ ID NO: 614), ACGgugugua (SEQ ID NO: 615), ACGguguguu (SEQ ID NO: 616), ACGguuagug (SEQ ID NO: 617), ACGguuaguu (SEQ ID NO: 618), ACGguucaau (SEQ ID NO: 619), ACUguaaaua (SEQ ID NO: 620), ACUguaagaa (SEQ ID NO: 621), ACUguaagac (SEQ ID NO: 622), ACUguaagca (SEQ ID NO: 623), ACUguaagcu (SEQ ID NO: 624), ACUguaagua (SEQ ID NO: 625), ACUguaaguc (SEQ ID NO: 626), ACUguaaguu (SEQ ID NO: 627), ACUguacguu (SEQ ID NO: 628), ACUguacugc (SEQ ID NO: 629), ACUguaggcu (SEQ ID NO: 630), ACUguaggua (SEQ ID NO: 631), ACUguauauu (SEQ ID NO: 632), ACUguaugaa (SEQ ID NO: 633), ACUguaugcu (SEQ ID NO: 634), ACUguaugug (SEQ ID NO: 635), ACUguauucc (SEQ ID NO: 636), ACUgucagcu (SEQ ID NO: 637), ACUgucagug (SEQ ID NO: 638), ACUgugaacg (SEQ ID NO: 639), ACUgugagca (SEQ ID NO: 640), ACUgugagcg (SEQ ID NO: 641), ACUgugagcu (SEQ ID NO: 642), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACUgugaguc (SEQ ID NO: 644), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), ACUgugaguu (SEQ ID NO: 646), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), ACUgugugug (SEQ ID NO: 648), ACUguuaagu (SEQ ID NO: 649), AGAgcaagua (SEQ ID NO: 650), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651), AGAguaaacg (SEQ ID NO: 652), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), AGAguaaagu (SEQ ID NO: 654), AGAguaaauc (SEQ ID NO: 655), AGAguaaaug (SEQ ID NO: 656), AGAguaacau (SEQ ID NO: 657), AGAguaacua (SEQ ID NO: 658), AGAguaagaa (SEQ ID NO: 659), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661), AGAguaagau (SEQ ID NO: 662), AGAguaagca (SEQ ID NO: 663), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), AGAguaaggc (SEQ ID NO: 666), AGAguaaggg (SEQ ID NO: 667), AGAguaaggu (SEQ ID NO: 668), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), AGAguaagug (SEQ ID NO: 670), AGAguaaguu (SEQ ID NO: 671), AGAguaauaa (SEQ ID NO: 672), AGAguaaugu (SEQ ID NO: 673), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), AGAguacacc (SEQ ID NO: 676), AGAguaccug (SEQ ID NO: 677), AGAguacgug (SEQ ID NO: 678), AGAguacucu (SEQ ID NO: 679), AGAguacuga (SEQ ID NO: 680), AGAguacuuu (SEQ ID NO: 681), AGAguagcug (SEQ ID NO: 682), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), AGAguagggu (SEQ ID NO: 685), AGAguagguc (SEQ ID NO: 686), AGAguaggug (SEQ ID NO: 687), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGAguauaua (SEQ ID NO: 689), AGAguauauu (SEQ ID NO: 690), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), AGAguaugac (SEQ ID NO: 692), AGAguaugau (SEQ ID NO: 693), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), AGAguaugug

(SEQ ID NO: 695), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), AGAguauuaa (SEQ ID NO: 697), AGAguauuau (SEQ ID NO: 698), AGAgucagug (SEQ ID NO: 699), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), AGAgugagag (SEQ ID NO: 701), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AGAgugcguc (SEQ ID NO: 708), AGAgugggga (SEQ ID NO: 709), AGAgugggug (SEQ ID NO: 710), AGAgugugug (SEQ ID NO: 711), AGAguguuuc (SEQ ID NO: 712), AGAguuagua (SEQ ID NO: 713), AGAguugaga (SEQ ID NO: 714), AGAguugagu (SEQ ID NO: 715), AGAguugguu (SEQ ID NO: 716), AGAguuugau (SEQ ID NO: 717), AGCguaagcu (SEQ ID NO: 718), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719), AGCgugagcc (SEQ ID NO: 720), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), AGCguuguuc (SEQ ID NO: 722), AGGgcagagu (SEQ ID NO: 723), AGGgcagccu (SEQ ID NO: 724), AGGgcuagua (SEQ ID NO: 725), AGGguaaaga (SEQ ID NO: 726), AGGguaaaua (SEQ ID NO: 727), AGGguaaauc (SEQ ID NO: 728), AGGguaaauu (SEQ ID NO: 729), AGGguaacca (SEQ ID NO: 730), AGGguaacug (SEQ ID NO: 731), AGGguaacuu (SEQ ID NO: 732), AGGguaagaa (SEQ ID NO: 733), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AGGguaagau (SEQ ID NO: 735), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), AGGguaagga (SEQ ID NO: 737), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738), AGGguaaggg (SEQ ID NO: 739), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), AGGguaauga (SEQ ID NO: 745), AGGguaauua (SEQ ID NO: 746), AGGguaauuu (SEQ ID NO: 747), AGGguacacc (SEQ ID NO: 748), AGGguacagu (SEQ ID NO: 749), AGGguacggu (SEQ ID NO: 750), AGGguaggac (SEQ ID NO: 751), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), AGGguaggcc (SEQ ID NO: 754), AGGguaggga (SEQ ID NO: 755), AGGguagggu (SEQ ID NO: 756), AGGguagguc (SEQ ID NO: 757), AGGguaggug (SEQ ID NO: 758), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AGGguauaua (SEQ ID NO: 760), AGGguaugac (SEQ ID NO: 761), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), AGGguaugau (SEQ ID NO: 763), AGGguaugca (SEQ ID NO: 764), AGGguaugcu (SEQ ID NO: 765), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), AGGguauggu (SEQ ID NO: 767), AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), AGGguaugug (SEQ ID NO: 770), AGGguauuac (SEQ ID NO: 771), AGGguauucu (SEQ ID NO: 772), AGGguauuuc (SEQ ID NO: 773), AGGgucagag (SEQ ID NO: 774), AGGgucagca (SEQ ID NO: 775), AGGgucagga (SEQ ID NO: 776), AGGgucaggg (SEQ ID NO: 777), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), AGGgucccu (SEQ ID NO: 780), AGGgucggga (SEQ ID NO: 781), AGGgucugca (SEQ ID NO: 782), AGGgucuguu (SEQ ID NO: 783), AGGgugaaga (SEQ ID NO: 784), AGGgugacua (SEQ ID NO: 785), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), AGGgugagag (SEQ ID NO: 788), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AGGgugagga (SEQ ID NO: 792), AGGgugaggg (SEQ ID NO: 793), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AGGgugggu (SEQ ID NO: 800), AGGgugggua (SEQ ID NO: 801), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AGGgugugua (SEQ ID NO: 803), AGGgugugug (SEQ ID NO: 804), AGGguuaaug (SEQ

ID NO: 805), AGGguuagaa (SEQ ID NO: 806), AGGguuaguu (SEQ ID NO: 807), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), AGGguuugug (SEQ ID NO: 809), AGGguuuguu (SEQ ID NO: 810), AGUguaaaag (SEQ ID NO: 811), AGUguaaaua (SEQ ID NO: 812), AGUguaaauu (SEQ ID NO: 813), AGUguaagaa (SEQ ID NO: 814), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), AGUguaagau (SEQ ID NO: 816), AGUguaagca (SEQ ID NO: 817), AGUguaagcc (SEQ ID NO: 818), AGUguaagua (SEQ ID NO: 819), AGUguaagug (SEQ ID NO: 820), AGUguaaguu (SEQ ID NO: 821), AGUguaauug (SEQ ID NO: 822), AGUguaggac (SEQ ID NO: 823), AGUguagguc (SEQ ID NO: 824), AGUguaugag (SEQ ID NO: 825), AGUguaugua (SEQ ID NO: 826), AGUguauguu (SEQ ID NO: 827), AGUguauugu (SEQ ID NO: 828), AGUguauuua (SEQ ID NO: 829), AGUgucaguc (SEQ ID NO: 830), AGUgugagag (SEQ ID NO: 831), AGUgugagca (SEQ ID NO: 832), AGUgugagcc (SEQ ID NO: 833), AGUgugagcu (SEQ ID NO: 834), AGUgugagua (SEQ ID NO: 835), AGUgugaguc (SEQ ID NO: 836), AGUgugagug (SEQ ID NO: 837), AGUgugaguu (SEQ ID NO: 838), AGUgugggua (SEQ ID NO: 839), AGUgugggug (SEQ ID NO: 840), AGUgugugua (SEQ ID NO: 841), AGUguuccua (SEQ ID NO: 842), AGUguugggg (SEQ ID NO: 843), AGUguuucag (SEQ ID NO: 844), AUAguaaaua (SEQ ID NO: 845), AUAguaagac (SEQ ID NO: 846), AUAguaagau (SEQ ID NO: 847), AUAguaagca (SEQ ID NO: 848), AUAguaagua (SEQ ID NO: 849), AUAguaagug (SEQ ID NO: 850), AUAguaaguu (SEQ ID NO: 851), AUAguaggua (SEQ ID NO: 852), AUAguauguu (SEQ ID NO: 853), AUAgucucac (SEQ ID NO: 854), AUAgugagac (SEQ ID NO: 855), AUAgugagag (SEQ ID NO: 856), AUAgugagau (SEQ ID NO: 857), AUAgugagcc (SEQ ID NO: 858), AUAgugaggc (SEQ ID NO: 859), AUAgugagua (SEQ ID NO: 860), AUAgugaguc (SEQ ID NO: 861), AUAgugagug (SEQ ID NO: 862), AUAgugcguc (SEQ ID NO: 863), AUAgugugua (SEQ ID NO: 864), AUAguucagu (SEQ ID NO: 865), AUCguaagcc (SEQ ID NO: 866), AUCguaaguu (SEQ ID NO: 867), AUCguauucc (SEQ ID NO: 868), AUCgugagua (SEQ ID NO: 869), AUGgcaagcg (SEQ ID NO: 870), AUGgcaagga (SEQ ID NO: 871), AUGgcaaguu (SEQ ID NO: 872), AUGgcaggua (SEQ ID NO: 873), AUGgcaugug (SEQ ID NO: 874), AUGgcgccau (SEQ ID NO: 875), AUGgcuugug (SEQ ID NO: 876), AUGguaaaac (SEQ ID NO: 877), AUGguaaaau (SEQ ID NO: 878), AUGguaaacc (SEQ ID NO: 879), AUGguaaaga (SEQ ID NO: 880), AUGguaaaua (SEQ ID NO: 881), AUGguaaaug (SEQ ID NO: 882), AUGguaaauu (SEQ ID NO: 883), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), AUGguaacau (SEQ ID NO: 885), AUGguaacua (SEQ ID NO: 886), AUGguaacuc (SEQ ID NO: 887), AUGguaacuu (SEQ ID NO: 888), AUGguaagaa (SEQ ID NO: 889), AUGguaagac (SEQ ID NO: 890), AUGguaagag (SEQ ID NO: 891), AUGguaagau (SEQ ID NO: 892), AUGguaagca (SEQ ID NO: 893), AUGguaagcc (SEQ ID NO: 894), AUGguaagcu (SEQ ID NO: 895), AUGguaagga (SEQ ID NO: 896), AUGguaaggg (SEQ ID NO: 897), AUGguaagua (SEQ ID NO: 898), AUGguaaguc (SEQ ID NO: 899), AUGguaagug (SEQ ID NO: 900), AUGguaaguu (SEQ ID NO: 901), AUGguaauaa (SEQ ID NO: 902), AUGguaauau (SEQ ID NO: 903), AUGguaauga (SEQ ID NO: 904), AUGguaaugg (SEQ ID NO: 905), AUGguaauug (SEQ ID NO: 906), AUGguaauuu (SEQ ID NO: 907), AUGguacagc (SEQ ID NO: 908), AUGguacauc (SEQ ID NO: 909), AUGguaccag (SEQ ID NO: 910), AUGguaccug (SEQ ID NO: 911), AUGguacgag (SEQ ID NO: 912), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), AUGguagauc (SEQ ID NO: 914), AUGguagcag (SEQ ID

NO: 915), AUGguagcug (SEQ ID NO: 916), AUGguaggaa (SEQ ID NO: 917), AUGguaggau (SEQ ID NO: 918), AUGguaggca (SEQ ID NO: 919), AUGguaggcu (SEQ ID NO: 920), AUGguagggg (SEQ ID NO: 921), AUGguagggu (SEQ ID NO: 922), AUGguaggua (SEQ ID NO: 923), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), AUGguaguuu (SEQ ID NO: 925), AUGguauagu (SEQ ID NO: 926), AUGguauaua (SEQ ID NO: 927), AUGguaucag (SEQ ID NO: 928), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AUGguaugau (SEQ ID NO: 930), AUGguaugca (SEQ ID NO: 931), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AUGguaugcg (SEQ ID NO: 933), AUGguaugcu (SEQ ID NO: 934), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), AUGguauggc (SEQ ID NO: 936), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), AUGguauguu (SEQ ID NO: 938), AUGguauuau (SEQ ID NO: 939), AUGguauuga (SEQ ID NO: 940), AUGguauuug (SEQ ID NO: 941), AUGgucaggg (SEQ ID NO: 942), AUGgucaguc (SEQ ID NO: 943), AUGgucagug (SEQ ID NO: 944), AUGgucauuu (SEQ ID NO: 945), AUGgugaaaa (SEQ ID NO: 946), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), AUGgugaaau (SEQ ID NO: 948), AUGgugaacu (SEQ ID NO: 949), AUGgugaaga (SEQ ID NO: 950), AUGgugacgu (SEQ ID NO: 951), AUGgugagaa (SEQ ID NO: 952), AUGgugagac (SEQ ID NO: 953), AUGgugagag (SEQ ID NO: 954), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), AUGgugagcc (SEQ ID NO: 956), AUGgugagcg (SEQ ID NO: 957), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), AUGgugaggc (SEQ ID NO: 959), AUGgugaggg (SEQ ID NO: 960), AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), AUGgugagug (SEQ ID NO: 963), AUGgugaguu (SEQ ID NO: 964), AUGgugauuu (SEQ ID NO: 965), AUGgugcgau (SEQ ID NO: 966), AUGgugcgug (SEQ ID NO: 967), AUGgugggua (SEQ ID NO: 968), AUGgugggug (SEQ ID NO: 969), AUGguggguu (SEQ ID NO: 970), AUGgugguua (SEQ ID NO: 971), AUGguguaag (SEQ ID NO: 972), AUGgugugaa (SEQ ID NO: 973), AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), AUGgugugug (SEQ ID NO: 975), AUGguuacuc (SEQ ID NO: 976), AUGguuagca (SEQ ID NO: 977), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), AUGguuagug (SEQ ID NO: 979), AUGguuaguu (SEQ ID NO: 980), AUGguucagu (SEQ ID NO: 981), AUGguucguc (SEQ ID NO: 982), AUGguuggua (SEQ ID NO: 983), AUGguugguc (SEQ ID NO: 984), AUGguugguu (SEQ ID NO: 985), AUGguuguuu (SEQ ID NO: 986), AUGguuugca (SEQ ID NO: 987), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), AUUgcaagua (SEQ ID NO: 989), AUUguaaaua (SEQ ID NO: 990), AUUguaagau (SEQ ID NO: 991), AUUguaagca (SEQ ID NO: 992), AUUguaagga (SEQ ID NO: 993), AUUguaaggc (SEQ ID NO: 994), AUUguaagua (SEQ ID NO: 995), AUUguaaguc (SEQ ID NO: 996), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), AUUguaauua (SEQ ID NO: 998), AUUguaauuu (SEQ ID NO: 999), AUUguacaaa (SEQ ID NO: 1000), AUUguaccuc (SEQ ID NO: 1001), AUUguacgug (SEQ ID NO: 1002), AUUguacuug (SEQ ID NO: 1003), AUUguaggua (SEQ ID NO: 1004), AUUguaugag (SEQ ID NO: 1005), AUUguaugua (SEQ ID NO: 1006), AUUgucuguu (SEQ ID NO: 1007), AUUgugagcu (SEQ ID NO: 1008), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), AUUgugcgug (SEQ ID NO: 1012), AUUgugggug (SEQ ID NO: 1013), AUUguuagug (SEQ ID NO: 1014), CAAguaaaaa (SEQ ID NO: 1015), CAAguaaaua (SEQ ID NO: 1016), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAAguaaaug (SEQ ID NO: 1018), CAAguaaccc (SEQ ID NO: 1019), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), CAAguaacug (SEQ ID NO: 1021), CAAguaagaa (SEQ ID NO: 1022), CAAguaagac (SEQ ID NO: 1023), CAAguaagau (SEQ ID NO:

1024), CAAguaaggu (SEQ ID NO: 1025), CAAguaagua (SEQ ID NO: 1026), CAAguaaguc (SEQ ID NO: 1027), CAAguaagug (SEQ ID NO: 1028), CAAguaaguu (SEQ ID NO: 1029), CAAguaaucc (SEQ ID NO: 1030), CAAguaaucu (SEQ ID NO: 1031), CAAguaauua (SEQ ID NO: 1032), CAAguaauuc (SEQ ID NO: 1033), CAAguaauug (SEQ ID NO: 1034), CAAguaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAAguacaca (SEQ ID NO: 1036), CAAguacguu (SEQ ID NO: 1037), CAAguacuuu (SEQ ID NO: 1038), CAAguagcug (SEQ ID NO: 1039), CAAguaggau (SEQ ID NO: 1040), CAAguaggua (SEQ ID NO: 1041), CAAguagguc (SEQ ID NO: 1042), CAAguaggug (SEQ ID NO: 1043), CAAguagguu (SEQ ID NO: 1044), CAAguaguuu (SEQ ID NO: 1045), CAAguauaac (SEQ ID NO: 1046), CAAguauaug (SEQ ID NO: 1047), CAAguaucuu (SEQ ID NO: 1048), CAAguaugag (SEQ ID NO: 1049), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050), CAAguauguc (SEQ ID NO: 1051), CAAguaugug (SEQ ID NO: 1052), CAAguauguu (SEQ ID NO: 1053), CAAguauuga (SEQ ID NO: 1054), CAAguauuuc (SEQ ID NO: 1055), CAAgucagac (SEQ ID NO: 1056), CAAgucagua (SEQ ID NO: 1057), CAAgucuaua (SEQ ID NO: 1058), CAAgucugau (SEQ ID NO: 1059), CAAgugacuu (SEQ ID NO: 1060), CAAgugagaa (SEQ ID NO: 1061), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), CAAgugagca (SEQ ID NO: 1063), CAAgugaggc (SEQ ID NO: 1064), CAAgugaggg (SEQ ID NO: 1065), CAAgugagua (SEQ ID NO: 1066), CAAgugaguc (SEQ ID NO: 1067), CAAgugagug (SEQ ID NO: 1068), CAAgugaucc (SEQ ID NO: 1069), CAAgugaucu (SEQ ID NO: 1070), CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAAgugauug (SEQ ID NO: 1072), CAAgugauuu (SEQ ID NO: 1073), CAAgugccuu (SEQ ID NO: 1074), CAAgugggua (SEQ ID NO: 1075), CAAguggguc (SEQ ID NO: 1076), CAAgugggug (SEQ ID NO: 1077), CAAgugugag (SEQ ID NO: 1078), CAAguuaaaa (SEQ ID NO: 1079), CAAguuaagu (SEQ ID NO: 1080), CAAguuaauc (SEQ ID NO: 1081), CAAguuagaa (SEQ ID NO: 1082), CAAguuaguu (SEQ ID NO: 1083), CAAguucaag (SEQ ID NO: 1084), CAAguuccgu (SEQ ID NO: 1085), CAAguuggua (SEQ ID NO: 1086), CAAguuuagu (SEQ ID NO: 1087), CAAguuucca (SEQ ID NO: 1088), CAAguuuguu (SEQ ID NO: 1089), CACguaagag (SEQ ID NO: 1090), CACguaagca (SEQ ID NO: 1091), CACguaauug (SEQ ID NO: 1092), CACguaggac (SEQ ID NO: 1093), CACguaucga (SEQ ID NO: 1094), CACgucaguu (SEQ ID NO: 1095), CACgugagcu (SEQ ID NO: 1096), CACgugaguc (SEQ ID NO: 1097), CACgugagug (SEQ ID NO: 1098), CAGgcaagaa (SEQ ID NO: 1099), CAGgcaagac (SEQ ID NO: 1100), CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CAGgcaagua (SEQ ID NO: 1103), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105), CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), CAGgcagagg (SEQ ID NO: 1107), CAGgcaggug (SEQ ID NO: 1108), CAGgcaucau (SEQ ID NO: 1109), CAGgcaugaa (SEQ ID NO: 1110), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), CAGgcaugcg (SEQ ID NO: 1113), CAGgcaugug (SEQ ID NO: 1114), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115), CAGgcgccug (SEQ ID NO: 1116), CAGgcgugug (SEQ ID NO: 1117), CAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1118), CAGguaaaag (SEQ ID NO: 1119), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120), CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), CAGguaaagc (SEQ ID NO: 1123), CAGguaaagu (SEQ ID NO: 1124), CAGguaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGguaaauc (SEQ ID NO: 1126), CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), CAGguaaauu (SEQ ID NO: 1128), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130), CAGguaacca

(SEQ ID NO: 1131), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135), CAGguaacug (SEQ ID NO: 1136), CAGguaacuu (SEQ ID NO: 1137), CAGguaagaa (SEQ ID NO: 1138), CAGguaagac (SEQ ID NO: 1139), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), CAGguaagcc (SEQ ID NO: 1142), CAGguaagga (SEQ ID NO: 1143), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), CAGguaaggg (SEQ ID NO: 1145), CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CAGguaagug (SEQ ID NO: 1148), CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150), CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), CAGguaaugc (SEQ ID NO: 1153), CAGguaaugg (SEQ ID NO: 1154), CAGguaaugu (SEQ ID NO: 1155), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), CAGguaauug (SEQ ID NO: 1158), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160), CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162), CAGguacaca (SEQ ID NO: 1163), CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165), CAGguacagg (SEQ ID NO: 1166), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), CAGguacaua (SEQ ID NO: 1168), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), CAGguacauu (SEQ ID NO: 1170), CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), CAGguaccca (SEQ ID NO: 1172), CAGguacccg (SEQ ID NO: 1173), CAGguacccu (SEQ ID NO: 1174), CAGguaccgc (SEQ ID NO: 1175), CAGguaccgg (SEQ ID NO: 1176), CAGguaccuc (SEQ ID NO: 1177), CAGguaccug (SEQ ID NO: 1178), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180), CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), CAGguacgcc (SEQ ID NO: 1182), CAGguacggu (SEQ ID NO: 1183), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), CAGguacgug (SEQ ID NO: 1185), CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), CAGguacuag (SEQ ID NO: 1187), CAGguacuau (SEQ ID NO: 1188), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), CAGguacucu (SEQ ID NO: 1190), CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), CAGguacugu (SEQ ID NO: 1193), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), CAGguacuuu (SEQ ID NO: 1195), CAGguagaaa (SEQ ID NO: 1196), CAGguagaac (SEQ ID NO: 1197), CAGguagaag (SEQ ID NO: 1198), CAGguagaca (SEQ ID NO: 1199), CAGguagacc (SEQ ID NO: 1200), CAGguagaga (SEQ ID NO: 1201), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), CAGguagcaa (SEQ ID NO: 1203), CAGguagcac (SEQ ID NO: 1204), CAGguagcag (SEQ ID NO: 1205), CAGguagcca (SEQ ID NO: 1206), CAGguagcgu (SEQ ID NO: 1207), CAGguagcua (SEQ ID NO: 1208), CAGguagcuc (SEQ ID NO: 1209), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210), CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), CAGguaggac (SEQ ID NO: 1213), CAGguaggag (SEQ ID NO: 1214), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), CAGguagggc (SEQ ID NO: 1217), CAGguagggg (SEQ ID NO: 1218), CAGguagggu (SEQ ID NO: 1219), CAGguaggua (SEQ ID NO: 1220), CAGguagguc (SEQ ID NO: 1221), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), CAGguagguu (SEQ ID NO: 1223), CAGguaguaa (SEQ ID NO: 1224), CAGguaguau (SEQ ID NO: 1225), CAGguaguca (SEQ ID NO: 1226), CAGguagucc (SEQ ID NO: 1227), CAGguaguga (SEQ ID NO: 1228), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), CAGguaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CAGguaguuu (SEQ ID NO: 1232), CAGguauaag (SEQ ID NO: 1233), CAGguauaca (SEQ ID NO: 1234), CAGguauaga (SEQ ID NO: 1235), CAGguauauc (SEQ ID NO: 1236), CAGguauaug (SEQ ID NO: 1237),

CAGguauauu (SEQ ID NO: 1238), CAGguaucag (SEQ ID NO: 1239), CAGguaucau (SEQ ID NO: 1240), CAGguauccu (SEQ ID NO: 1241), CAGguaucga (SEQ ID NO: 1242), CAGguaucgc (SEQ ID NO: 1243), CAGguaucua (SEQ ID NO: 1244), CAGguaucug (SEQ ID NO: 1245), CAGguaucuu (SEQ ID NO: 1246), CAGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), CAGguaugac (SEQ ID NO: 1248), CAGguaugag (SEQ ID NO: 1249), CAGguaugau (SEQ ID NO: 1250), CAGguaugca (SEQ ID NO: 1251), CAGguaugcc (SEQ ID NO: 1252), CAGguaugcg (SEQ ID NO: 1253), CAGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CAGguaugga (SEQ ID NO: 1255), CAGguauggg (SEQ ID NO: 1256), CAGguauggu (SEQ ID NO: 1257), CAGguaugua (SEQ ID NO: 1258), CAGguauguc (SEQ ID NO: 1259), CAGguaugug (SEQ ID NO: 1260), CAGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGguauuau (SEQ ID NO: 1262), CAGguauuca (SEQ ID NO: 1263), CAGguauucu (SEQ ID NO: 1264), CAGguauuga (SEQ ID NO: 1265), CAGguauugg (SEQ ID NO: 1266), CAGguauugu (SEQ ID NO: 1267), CAGguauuua (SEQ ID NO: 1268), CAGguauuuc (SEQ ID NO: 1269), CAGguauuug (SEQ ID NO: 1270), CAGguauuuu (SEQ ID NO: 1271), CAGgucaaca (SEQ ID NO: 1272), CAGgucaaug (SEQ ID NO: 1273), CAGgucacgu (SEQ ID NO: 1274), CAGgucagaa (SEQ ID NO: 1275), CAGgucagac (SEQ ID NO: 1276), CAGgucagca (SEQ ID NO: 1277), CAGgucagcc (SEQ ID NO: 1278), CAGgucagcg (SEQ ID NO: 1279), CAGgucagga (SEQ ID NO: 1280), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), CAGgucagug (SEQ ID NO: 1283), CAGgucaguu (SEQ ID NO: 1284), CAGgucaucc (SEQ ID NO: 1285), CAGgucaugc (SEQ ID NO: 1286), CAGgucauua (SEQ ID NO: 1287), CAGgucauuu (SEQ ID NO: 1288), CAGguccacc (SEQ ID NO: 1289), CAGguccacu (SEQ ID NO: 1290), CAGguccagu (SEQ ID NO: 1291), CAGguccauc (SEQ ID NO: 1292), CAGguccauu (SEQ ID NO: 1293), CAGgucccag (SEQ ID NO: 1294), CAGgucccug (SEQ ID NO: 1295), CAGguccuga (SEQ ID NO: 1296), CAGguccugc (SEQ ID NO: 1297), CAGguccugg (SEQ ID NO: 1298), CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300), CAGgucguug (SEQ ID NO: 1301), CAGgucucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgucucuu (SEQ ID NO: 1303), CAGgucugag (SEQ ID NO: 1304), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305), CAGgucugcg (SEQ ID NO: 1306), CAGgucugga (SEQ ID NO: 1307), CAGgucuggu (SEQ ID NO: 1308), CAGgucugua (SEQ ID NO: 1309), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310), CAGgucugug (SEQ ID NO: 1311), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGgucuucc (SEQ ID NO: 1313), CAGgucuuuc (SEQ ID NO: 1314), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315), CAGgugaaau (SEQ ID NO: 1316), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), CAGgugaaga (SEQ ID NO: 1318), CAGgugaagg (SEQ ID NO: 1319), CAGgugaaua (SEQ ID NO: 1320), CAGgugaauc (SEQ ID NO: 1321), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), CAGgugacaa (SEQ ID NO: 1323), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), CAGgugacca (SEQ ID NO: 1325), CAGgugaccc (SEQ ID NO: 1326), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), CAGgugaccu (SEQ ID NO: 1328), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), CAGgugacua (SEQ ID NO: 1330), CAGgugacuc (SEQ ID NO: 1331), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), CAGgugagaa (SEQ ID NO: 1333), CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335), CAGgugagau (SEQ ID NO: 1336), CAGgugagca (SEQ ID NO: 1337), CAGgugagcc (SEQ ID NO: 1338), CAGgugagcg (SEQ ID NO: 1339), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340), CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), CAGgugaggg (SEQ ID NO: 1343), CAGgugaggu (SEQ ID

NO: 1344), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CAGgugaguu (SEQ ID NO: 1348), CAGgugauaa (SEQ ID NO: 1349), CAGgugaucc (SEQ ID NO: 1350), CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), CAGgugaugg (SEQ ID NO: 1353), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355), CAGgugauuc (SEQ ID NO: 1356), CAGgugauug (SEQ ID NO: 1357), CAGgugauuu (SEQ ID NO: 1358), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), CAGgugcaag (SEQ ID NO: 1360), CAGgugcaca (SEQ ID NO: 1361), CAGgugcacg (SEQ ID NO: 1362), CAGgugcaga (SEQ ID NO: 1363), CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), CAGgugcaua (SEQ ID NO: 1365), CAGgugcauc (SEQ ID NO: 1366), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), CAGgugccaa (SEQ ID NO: 1368), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370), CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAGgugccug (SEQ ID NO: 1373), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375), CAGgugcgcc (SEQ ID NO: 1376), CAGgugcgcg (SEQ ID NO: 1377), CAGgugcgga (SEQ ID NO: 1378), CAGgugcggu (SEQ ID NO: 1379), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380), CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), CAGgugcgug (SEQ ID NO: 1382), CAGgugcuag (SEQ ID NO: 1383), CAGgugcuau (SEQ ID NO: 1384), CAGgugcuca (SEQ ID NO: 1385), CAGgugcucc (SEQ ID NO: 1386), CAGgugcucg (SEQ ID NO: 1387), CAGgugcugc (SEQ ID NO: 1388), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390), CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CAGgugcuug (SEQ ID NO: 1392), CAGguggaac (SEQ ID NO: 1393), CAGguggaag (SEQ ID NO: 1394), CAGguggaau (SEQ ID NO: 1395), CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), CAGguggagu (SEQ ID NO: 1397), CAGguggauu (SEQ ID NO: 1398), CAGguggcca (SEQ ID NO: 1399), CAGguggcuc (SEQ ID NO: 1400), CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), CAGgugggau (SEQ ID NO: 1405), CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), CAGgugggcc (SEQ ID NO: 1407), CAGgugggcu (SEQ ID NO: 1408), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), CAGgugggggc (SEQ ID NO: 1410), CAGgugggggg (SEQ ID NO: 1411), CAGgugggggu (SEQ ID NO: 1412), CAGgugggua (SEQ ID NO: 1413), CAGgugggguc (SEQ ID NO: 1414), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415), CAGgugggguu (SEQ ID NO: 1416), CAGguggucu (SEQ ID NO: 1417), CAGguggugg (SEQ ID NO: 1418), CAGgugguug (SEQ ID NO: 1419), CAGguguaca (SEQ ID NO: 1420), CAGguguagg (SEQ ID NO: 1421), CAGguguauc (SEQ ID NO: 1422), CAGgugucac (SEQ ID NO: 1423), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), CAGgugucca (SEQ ID NO: 1425), CAGguguccu (SEQ ID NO: 1426), CAGgugucua (SEQ ID NO: 1427), CAGgugucuc (SEQ ID NO: 1428), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), CAGgugugaa (SEQ ID NO: 1430), CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), CAGgugugau (SEQ ID NO: 1433), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), CAGgugugcc (SEQ ID NO: 1435), CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CAGgugugga (SEQ ID NO: 1438), CAGguguggc (SEQ ID NO: 1439), CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440), CAGguguguc (SEQ ID NO: 1441), CAGgugugug (SEQ ID NO: 1442), CAGguguguu (SEQ ID NO: 1443), CAGguguuua (SEQ ID NO: 1444), CAGguuaaaa (SEQ ID NO: 1445), CAGguuaaua (SEQ ID NO: 1446), CAGguuaauc (SEQ ID NO: 1447), CAGguuaccu (SEQ ID NO: 1448), CAGguuagaa (SEQ ID NO: 1449), CAGguuagag (SEQ ID NO: 1450), CAGguuagau

(SEQ ID NO: 1451), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453), CAGguuaggu (SEQ ID NO: 1454), CAGguuagua (SEQ ID NO: 1455), CAGguuaguc (SEQ ID NO: 1456), CAGguuagug (SEQ ID NO: 1457), CAGguuaguu (SEQ ID NO: 1458), CAGguuauca (SEQ ID NO: 1459), CAGguuaugu (SEQ ID NO: 1460), CAGguuauua (SEQ ID NO: 1461), CAGguuauug (SEQ ID NO: 1462), CAGguucaaa (SEQ ID NO: 1463), CAGguucaac (SEQ ID NO: 1464), CAGguucaag (SEQ ID NO: 1465), CAGguucaca (SEQ ID NO: 1466), CAGguucacg (SEQ ID NO: 1467), CAGguucagg (SEQ ID NO: 1468), CAGguucaug (SEQ ID NO: 1469), CAGguuccag (SEQ ID NO: 1470), CAGguuccca (SEQ ID NO: 1471), CAGguucccg (SEQ ID NO: 1472), CAGguucgaa (SEQ ID NO: 1473), CAGguucgag (SEQ ID NO: 1474), CAGguucuau (SEQ ID NO: 1475), CAGguucugc (SEQ ID NO: 1476), CAGguucuua (SEQ ID NO: 1477), CAGguucuuc (SEQ ID NO: 1478), CAGguucuuu (SEQ ID NO: 1479), CAGguugaac (SEQ ID NO: 1480), CAGguugaag (SEQ ID NO: 1481), CAGguugagu (SEQ ID NO: 1482), CAGguugaua (SEQ ID NO: 1483), CAGguuggag (SEQ ID NO: 1484), CAGguuggca (SEQ ID NO: 1485), CAGguuggcc (SEQ ID NO: 1486), CAGguugguc (SEQ ID NO: 1487), CAGguuggug (SEQ ID NO: 1488), CAGguugguu (SEQ ID NO: 1489), CAGguuguaa (SEQ ID NO: 1490), CAGguuguac (SEQ ID NO: 1491), CAGguuguau (SEQ ID NO: 1492), CAGguuguca (SEQ ID NO: 1493), CAGguuguga (SEQ ID NO: 1494), CAGguuguug (SEQ ID NO: 1495), CAGguuuaag (SEQ ID NO: 1496), CAGguuuacc (SEQ ID NO: 1497), CAGguuuagc (SEQ ID NO: 1498), CAGguuuagu (SEQ ID NO: 1499), CAGguuucuu (SEQ ID NO: 1500), CAGguuugaa (SEQ ID NO: 1501), CAGguuugag (SEQ ID NO: 1502), CAGguuugau (SEQ ID NO: 1503), CAGguuugcc (SEQ ID NO: 1504), CAGguuugcu (SEQ ID NO: 1505), CAGguuuggg (SEQ ID NO: 1506), CAGguuuggu (SEQ ID NO: 1507), CAGguuugua (SEQ ID NO: 1508), CAGguuugug (SEQ ID NO: 1509), CAGguuuguu (SEQ ID NO: 1510), CAGguuuucu (SEQ ID NO: 1511), CAGguuuugg (SEQ ID NO: 1512), CAGguuuuuc (SEQ ID NO: 1513), CAGguuuuuu (SEQ ID NO: 1514), CAUgcagguu (SEQ ID NO: 1515), CAUguaaaac (SEQ ID NO: 1516), CAUguaacua (SEQ ID NO: 1517), CAUguaagaa (SEQ ID NO: 1518), CAUguaagag (SEQ ID NO: 1519), CAUguaagau (SEQ ID NO: 1520), CAUguaagcc (SEQ ID NO: 1521), CAUguaagua (SEQ ID NO: 1522), CAUguaagug (SEQ ID NO: 1523), CAUguaaguu (SEQ ID NO: 1524), CAUguaauua (SEQ ID NO: 1525), CAUguacaua (SEQ ID NO: 1526), CAUguaccac (SEQ ID NO: 1527), CAUguacguu (SEQ ID NO: 1528), CAUguaggua (SEQ ID NO: 1529), CAUguaggug (SEQ ID NO: 1530), CAUguagguu (SEQ ID NO: 1531), CAUguaugaa (SEQ ID NO: 1532), CAUguaugua (SEQ ID NO: 1533), CAUguaugug (SEQ ID NO: 1534), CAUguauguu (SEQ ID NO: 1535), CAUgugagaa (SEQ ID NO: 1536), CAUgugagca (SEQ ID NO: 1537), CAUgugagcu (SEQ ID NO: 1538), CAUgugagua (SEQ ID NO: 1539), CAUgugaguc (SEQ ID NO: 1540), CAUgugagug (SEQ ID NO: 1541), CAUgugaguu (SEQ ID NO: 1542), CAUgugcgua (SEQ ID NO: 1543), CAUgugggaa (SEQ ID NO: 1544), CAUguggguu (SEQ ID NO: 1545), CAUgugugug (SEQ ID NO: 1546), CAUguguguu (SEQ ID NO: 1547), CAUguuaaua (SEQ ID NO: 1548), CAUguuagcc (SEQ ID NO: 1549), CCAguaagau (SEQ ID NO: 1550), CCAguaagca (SEQ ID NO: 1551), CCAguaagcc (SEQ ID NO: 1552), CCAguaagcu (SEQ ID NO: 1553), CCAguaagga (SEQ ID NO: 1554), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), CCAguaaguc (SEQ ID NO: 1556), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557),

CCAguaaguu (SEQ ID NO: 1558), CCAguaauug (SEQ ID NO: 1559), CCAguacggg (SEQ ID NO: 1560), CCAguagguc (SEQ ID NO: 1561), CCAguauugu (SEQ ID NO: 1562), CCAgugaggc (SEQ ID NO: 1563), CCAgugagua (SEQ ID NO: 1564), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), CCAgugggguc (SEQ ID NO: 1566), CCAguuaguu (SEQ ID NO: 1567), CCAguugagu (SEQ ID NO: 1568), CCCguaagau (SEQ ID NO: 1569), CCCguauguc (SEQ ID NO: 1570), CCCguauguu (SEQ ID NO: 1571), CCCguccugc (SEQ ID NO: 1572), CCCgugagug (SEQ ID NO: 1573), CCGguaaaga (SEQ ID NO: 1574), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), CCGguaagcc (SEQ ID NO: 1576), CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), CCGguaaggc (SEQ ID NO: 1578), CCGguaaugg (SEQ ID NO: 1579), CCGguacagu (SEQ ID NO: 1580), CCGguacuga (SEQ ID NO: 1581), CCGguauucc (SEQ ID NO: 1582), CCGgucagug (SEQ ID NO: 1583), CCGgugaaaa (SEQ ID NO: 1584), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCGgugaggg (SEQ ID NO: 1586), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), CCGgugaguu (SEQ ID NO: 1588), CCGgugcgcg (SEQ ID NO: 1589), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), CCGguugguc (SEQ ID NO: 1591), CCUguaaaug (SEQ ID NO: 1592), CCUguaaauu (SEQ ID NO: 1593), CCUguaagaa (SEQ ID NO: 1594), CCUguaagac (SEQ ID NO: 1595), CCUguaagag (SEQ ID NO: 1596), CCUguaagca (SEQ ID NO: 1597), CCUguaagcg (SEQ ID NO: 1598), CCUguaagga (SEQ ID NO: 1599), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CCUguaggug (SEQ ID NO: 1602), CCUguaucuu (SEQ ID NO: 1603), CCUguauggu (SEQ ID NO: 1604), CCUguaugug (SEQ ID NO: 1605), CCUgugagaa (SEQ ID NO: 1606), CCUgugagca (SEQ ID NO: 1607), CCUgugaggg (SEQ ID NO: 1608), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), CCUgugagug (SEQ ID NO: 1610), CCUgugaguu (SEQ ID NO: 1611), CCUguggcuc (SEQ ID NO: 1612), CCUgugggua (SEQ ID NO: 1613), CCUgugugua (SEQ ID NO: 1614), CCUguuagaa (SEQ ID NO: 1615), CGAguaaggg (SEQ ID NO: 1616), CGAguaaggu (SEQ ID NO: 1617), CGAguagcug (SEQ ID NO: 1618), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), CGAguagguu (SEQ ID NO: 1620), CGAgugagca (SEQ ID NO: 1621), CGCguaagag (SEQ ID NO: 1622), CGGgcaggca (SEQ ID NO: 1623), CGGguaagcc (SEQ ID NO: 1624), CGGguaagcu (SEQ ID NO: 1625), CGGguaaguu (SEQ ID NO: 1626), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), CGGguacagu (SEQ ID NO: 1629), CGGguacggg (SEQ ID NO: 1630), CGGguaggag (SEQ ID NO: 1631), CGGguaggcc (SEQ ID NO: 1632), CGGguaggug (SEQ ID NO: 1633), CGGguauuua (SEQ ID NO: 1634), CGGgucugag (SEQ ID NO: 1635), CGGgugaccg (SEQ ID NO: 1636), CGGgugacuc (SEQ ID NO: 1637), CGGgugagaa (SEQ ID NO: 1638), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CGGgugaggu (SEQ ID NO: 1640), CGGgugagua (SEQ ID NO: 1641), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CGGgugauuu (SEQ ID NO: 1644), CGGgugccuu (SEQ ID NO: 1645), CGGgugggag (SEQ ID NO: 1646), CGGgugggug (SEQ ID NO: 1647), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CGGguguguc (SEQ ID NO: 1649), CGGgugugug (SEQ ID NO: 1650), CGGguguguu (SEQ ID NO: 1651), CGGguucaag (SEQ ID NO: 1652), CGGguucaug (SEQ ID NO: 1653), CGGguuugcu (SEQ ID NO: 1654), CGUguagggu (SEQ ID NO: 1655), CGUguaugca (SEQ ID NO: 1656), CGUguaugua (SEQ ID NO: 1657), CGUgucugua (SEQ ID NO: 1658), CGUgugagug (SEQ ID NO: 1659), CGUguuuucu (SEQ ID NO: 1660), CUAguaaaug (SEQ ID NO: 1661), CUAguaagcg (SEQ ID NO: 1662), CUAguaagcu (SEQ ID NO: 1663), CUAguaagua (SEQ ID

NO: 1664), CUAguaaguc (SEQ ID NO: 1665), CUAguaagug (SEQ ID NO: 1666), CUAguaaguu (SEQ ID NO: 1667), CUAguaauuu (SEQ ID NO: 1668), CUAguaggua (SEQ ID NO: 1669), CUAguagguu (SEQ ID NO: 1670), CUAguaugua (SEQ ID NO: 1671), CUAguauguu (SEQ ID NO: 1672), CUAgugagua (SEQ ID NO: 1673), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CUCguaagug (SEQ ID NO: 1675), CUCguaaguu (SEQ ID NO: 1676), CUCguaucug (SEQ ID NO: 1677), CUCgucugug (SEQ ID NO: 1678), CUCgugaaua (SEQ ID NO: 1679), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), CUCgugauua (SEQ ID NO: 1681), CUGguaaaaa (SEQ ID NO: 1682), CUGguaaaau (SEQ ID NO: 1683), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUGguaaacg (SEQ ID NO: 1685), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), CUGguaaaua (SEQ ID NO: 1687), CUGguaaauc (SEQ ID NO: 1688), CUGguaaaug (SEQ ID NO: 1689), CUGguaaauu (SEQ ID NO: 1690), CUGguaacac (SEQ ID NO: 1691), CUGguaacag (SEQ ID NO: 1692), CUGguaaccc (SEQ ID NO: 1693), CUGguaaccg (SEQ ID NO: 1694), CUGguaacug (SEQ ID NO: 1695), CUGguaacuu (SEQ ID NO: 1696), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698), CUGguaagau (SEQ ID NO: 1699), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), CUGguaaggc (SEQ ID NO: 1704), CUGguaaggg (SEQ ID NO: 1705), CUGguaaggu (SEQ ID NO: 1706), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), CUGguaagug (SEQ ID NO: 1708), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), CUGguaaugc (SEQ ID NO: 1711), CUGguaauuc (SEQ ID NO: 1712), CUGguaauuu (SEQ ID NO: 1713), CUGguacaac (SEQ ID NO: 1714), CUGguacaau (SEQ ID NO: 1715), CUGguacaga (SEQ ID NO: 1716), CUGguacaua (SEQ ID NO: 1717), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), CUGguaccau (SEQ ID NO: 1719), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CUGguacuuu (SEQ ID NO: 1723), CUGguagaga (SEQ ID NO: 1724), CUGguagaua (SEQ ID NO: 1725), CUGguagcgu (SEQ ID NO: 1726), CUGguaggau (SEQ ID NO: 1727), CUGguaggca (SEQ ID NO: 1728), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), CUGguaucaa (SEQ ID NO: 1732), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), CUGguauggu (SEQ ID NO: 1735), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), CUGguauuga (SEQ ID NO: 1739), CUGguauuuc (SEQ ID NO: 1740), CUGguauuuu (SEQ ID NO: 1741), CUGgucaaca (SEQ ID NO: 1742), CUGgucagag (SEQ ID NO: 1743), CUGgucccgc (SEQ ID NO: 1744), CUGgucggua (SEQ ID NO: 1745), CUGgucuggg (SEQ ID NO: 1746), CUGgugaagu (SEQ ID NO: 1747), CUGgugaaua (SEQ ID NO: 1748), CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CUGgugacua (SEQ ID NO: 1750), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), CUGgugaggu (SEQ ID NO: 1758), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CUGgugauua (SEQ ID NO: 1763), CUGgugauuu (SEQ ID NO: 1764), CUGgugcaga (SEQ ID NO: 1765), CUGgugcgcu (SEQ ID NO: 1766), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CUGgugcuga (SEQ ID NO: 1768), CUGgugggag (SEQ ID NO: 1769), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), CUGgugggua

(SEQ ID NO: 1771), CUGgugggguc (SEQ ID NO: 1772), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), CUGgugggguu (SEQ ID NO: 1774), CUGgugugaa (SEQ ID NO: 1775), CUGgugugca (SEQ ID NO: 1776), CUGgugugcu (SEQ ID NO: 1777), CUGguguggu (SEQ ID NO: 1778), CUGgugugug (SEQ ID NO: 1779), CUGguguguu (SEQ ID NO: 1780), CUGguuagcu (SEQ ID NO: 1781), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), CUGguuggcu (SEQ ID NO: 1784), CUGguuguuu (SEQ ID NO: 1785), CUGguuugua (SEQ ID NO: 1786), CUGguuuguc (SEQ ID NO: 1787), CUGguuugug (SEQ ID NO: 1788), CUUguaaaug (SEQ ID NO: 1789), CUUguaagcu (SEQ ID NO: 1790), CUUguaagga (SEQ ID NO: 1791), CUUguaaggc (SEQ ID NO: 1792), CUUguaagua (SEQ ID NO: 1793), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), CUUguacguc (SEQ ID NO: 1796), CUUguacgug (SEQ ID NO: 1797), CUUguaggua (SEQ ID NO: 1798), CUUguagugc (SEQ ID NO: 1799), CUUguauagg (SEQ ID NO: 1800), CUUgucagua (SEQ ID NO: 1801), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUUgugaguc (SEQ ID NO: 1803), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), CUUgugggguu (SEQ ID NO: 1805), CUUgugugua (SEQ ID NO: 1806), CUUguuagug (SEQ ID NO: 1807), CUUguuugag (SEQ ID NO: 1808), GAAguaaaac (SEQ ID NO: 1809), GAAguaaagc (SEQ ID NO: 1810), GAAguaaagu (SEQ ID NO: 1811), GAAguaaaua (SEQ ID NO: 1812), GAAguaaauu (SEQ ID NO: 1813), GAAguaagaa (SEQ ID NO: 1814), GAAguaagcc (SEQ ID NO: 1815), GAAguaagcu (SEQ ID NO: 1816), GAAguaagga (SEQ ID NO: 1817), GAAguaagua (SEQ ID NO: 1818), GAAguaagug (SEQ ID NO: 1819), GAAguaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaauau (SEQ ID NO: 1821), GAAguaaugc (SEQ ID NO: 1822), GAAguaauua (SEQ ID NO: 1823), GAAguaauuu (SEQ ID NO: 1824), GAAguaccau (SEQ ID NO: 1825), GAAguacgua (SEQ ID NO: 1826), GAAguacguc (SEQ ID NO: 1827), GAAguaggca (SEQ ID NO: 1828), GAAguagguc (SEQ ID NO: 1829), GAAguauaaa (SEQ ID NO: 1830), GAAguaugcu (SEQ ID NO: 1831), GAAguaugug (SEQ ID NO: 1832), GAAguauguu (SEQ ID NO: 1833), GAAguauuaa (SEQ ID NO: 1834), GAAgucagug (SEQ ID NO: 1835), GAAgugagag (SEQ ID NO: 1836), GAAgugagcg (SEQ ID NO: 1837), GAAgugaggu (SEQ ID NO: 1838), GAAgugaguc (SEQ ID NO: 1839), GAAgugagug (SEQ ID NO: 1840), GAAgugaguu (SEQ ID NO: 1841), GAAgugauaa (SEQ ID NO: 1842), GAAgugauuc (SEQ ID NO: 1843), GAAgugcgug (SEQ ID NO: 1844), GAAgugugggg (SEQ ID NO: 1845), GAAgugugguc (SEQ ID NO: 1846), GAAguuggug (SEQ ID NO: 1847), GACguaaagu (SEQ ID NO: 1848), GACguaagcu (SEQ ID NO: 1849), GACguaagua (SEQ ID NO: 1850), GACguaaugg (SEQ ID NO: 1851), GACguaugcc (SEQ ID NO: 1852), GACguauguu (SEQ ID NO: 1853), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), GACgugagug (SEQ ID NO: 1855), GAGgcaaaug (SEQ ID NO: 1856), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), GAGgcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGgcaagug (SEQ ID NO: 1859), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAGgcacgag (SEQ ID NO: 1861), GAGgcaggga (SEQ ID NO: 1862), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), GAGgcgaagg (SEQ ID NO: 1864), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GAGguaaaac (SEQ ID NO: 1866), GAGguaaaag (SEQ ID NO: 1867), GAGguaaaau (SEQ ID NO: 1868), GAGguaaacc (SEQ ID NO: 1869), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871), GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), GAGguaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGguaaauc (SEQ ID NO: 1874), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), GAGguaaauu (SEQ ID NO: 1876), GAGguaacaa (SEQ ID NO: 1877),

GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), GAGguaacca (SEQ ID NO: 1879), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881), GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882), GAGguaagag (SEQ ID NO: 1883), GAGguaagau (SEQ ID NO: 1884), GAGguaagca (SEQ ID NO: 1885), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886), GAGguaagcg (SEQ ID NO: 1887), GAGguaagcu (SEQ ID NO: 1888), GAGguaagga (SEQ ID NO: 1889), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), GAGguaaggg (SEQ ID NO: 1891), GAGguaaggu (SEQ ID NO: 1892), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), GAGguaaguc (SEQ ID NO: 1894), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896), GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), GAGguaaucu (SEQ ID NO: 1899), GAGguaaugg (SEQ ID NO: 1900), GAGguaaugu (SEQ ID NO: 1901), GAGguaauug (SEQ ID NO: 1902), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), GAGguacaaa (SEQ ID NO: 1904), GAGguacaac (SEQ ID NO: 1905), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906), GAGguacagc (SEQ ID NO: 1907), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), GAGguacaua (SEQ ID NO: 1909), GAGguacauu (SEQ ID NO: 1910), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911), GAGguaccga (SEQ ID NO: 1912), GAGguaccug (SEQ ID NO: 1913), GAGguaccuu (SEQ ID NO: 1914), GAGguacuag (SEQ ID NO: 1915), GAGguacuau (SEQ ID NO: 1916), GAGguacucc (SEQ ID NO: 1917), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), GAGguacugg (SEQ ID NO: 1919), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921), GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922), GAGguagaag (SEQ ID NO: 1923), GAGguagaga (SEQ ID NO: 1924), GAGguagagg (SEQ ID NO: 1925), GAGguagagu (SEQ ID NO: 1926), GAGguagauc (SEQ ID NO: 1927), GAGguagcua (SEQ ID NO: 1928), GAGguagcug (SEQ ID NO: 1929), GAGguaggaa (SEQ ID NO: 1930), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931), GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaggga (SEQ ID NO: 1934), GAGguagggc (SEQ ID NO: 1935), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936), GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), GAGguaggug (SEQ ID NO: 1938), GAGguagguu (SEQ ID NO: 1939), GAGguaguaa (SEQ ID NO: 1940), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), GAGguaguau (SEQ ID NO: 1942), GAGguagucu (SEQ ID NO: 1943), GAGguagugc (SEQ ID NO: 1944), GAGguagugg (SEQ ID NO: 1945), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946), GAGguaguug (SEQ ID NO: 1947), GAGguauaag (SEQ ID NO: 1948), GAGguauacu (SEQ ID NO: 1949), GAGguauagc (SEQ ID NO: 1950), GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951), GAGguauauu (SEQ ID NO: 1952), GAGguaucau (SEQ ID NO: 1953), GAGguaucug (SEQ ID NO: 1954), GAGguaucuu (SEQ ID NO: 1955), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956), GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), GAGguaugag (SEQ ID NO: 1958), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), GAGguaugcu (SEQ ID NO: 1961), GAGguaugga (SEQ ID NO: 1962), GAGguauggg (SEQ ID NO: 1963), GAGguauggu (SEQ ID NO: 1964), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), GAGguauguc (SEQ ID NO: 1966), GAGguaugug (SEQ ID NO: 1967), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), GAGguauucc (SEQ ID NO: 1969), GAGguauuga (SEQ ID NO: 1970), GAGguauugu (SEQ ID NO: 1971), GAGguauuua (SEQ ID NO: 1972), GAGguauuuc (SEQ ID NO: 1973), GAGguauuug (SEQ ID NO: 1974), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1975), GAGgucaaca (SEQ ID NO: 1976), GAGgucaagg (SEQ ID NO: 1977), GAGgucaaug (SEQ ID NO: 1978), GAGgucacug (SEQ ID NO: 1979), GAGgucagaa (SEQ ID NO: 1980), GAGgucagag (SEQ ID NO: 1981), GAGgucagcu (SEQ ID NO: 1982), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GAGgucaggc (SEQ ID

NO: 1984), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), GAGgucaggu (SEQ ID NO: 1986), GAGgucagua (SEQ ID NO: 1987), GAGgucauau (SEQ ID NO: 1988), GAGgucaugu (SEQ ID NO: 1989), GAGgucauuu (SEQ ID NO: 1990), GAGguccaua (SEQ ID NO: 1991), GAGguccauc (SEQ ID NO: 1992), GAGguccggg (SEQ ID NO: 1993), GAGguccggu (SEQ ID NO: 1994), GAGguccuug (SEQ ID NO: 1995), GAGgucgggg (SEQ ID NO: 1996), GAGgucucgu (SEQ ID NO: 1997), GAGgucugag (SEQ ID NO: 1998), GAGgucuggu (SEQ ID NO: 1999), GAGgucuguc (SEQ ID NO: 2000), GAGgucuguu (SEQ ID NO: 2001), GAGgucuuuu (SEQ ID NO: 2002), GAGgugaaaa (SEQ ID NO: 2003), GAGgugaaau (SEQ ID NO: 2004), GAGgugaaca (SEQ ID NO: 2005), GAGgugaagg (SEQ ID NO: 2006), GAGgugaaua (SEQ ID NO: 2007), GAGgugaauu (SEQ ID NO: 2008), GAGgugacau (SEQ ID NO: 2009), GAGgugacca (SEQ ID NO: 2010), GAGgugaccu (SEQ ID NO: 2011), GAGgugacua (SEQ ID NO: 2012), GAGgugacuu (SEQ ID NO: 2013), GAGgugagaa (SEQ ID NO: 2014), GAGgugagac (SEQ ID NO: 2015), GAGgugagag (SEQ ID NO: 2016), GAGgugagau (SEQ ID NO: 2017), GAGgugagca (SEQ ID NO: 2018), GAGgugagcc (SEQ ID NO: 2019), GAGgugagcg (SEQ ID NO: 2020), GAGgugagcu (SEQ ID NO: 2021), GAGgugagga (SEQ ID NO: 2022), GAGgugaggc (SEQ ID NO: 2023), GAGgugaggg (SEQ ID NO: 2024), GAGgugagua (SEQ ID NO: 2025), GAGgugagug (SEQ ID NO: 2026), GAGgugaguu (SEQ ID NO: 2027), GAGgugauau (SEQ ID NO: 2028), GAGgugaucc (SEQ ID NO: 2029), GAGgugaucu (SEQ ID NO: 2030), GAGgugauga (SEQ ID NO: 2031), GAGgugaugg (SEQ ID NO: 2032), GAGgugaugu (SEQ ID NO: 2033), GAGgugauuc (SEQ ID NO: 2034), GAGgugcaca (SEQ ID NO: 2035), GAGgugcaga (SEQ ID NO: 2036), GAGgugcagc (SEQ ID NO: 2037), GAGgugcagg (SEQ ID NO: 2038), GAGgugccag (SEQ ID NO: 2039), GAGgugccca (SEQ ID NO: 2040), GAGgugccuu (SEQ ID NO: 2041), GAGgugcggg (SEQ ID NO: 2042), GAGgugcgug (SEQ ID NO: 2043), GAGgugcucc (SEQ ID NO: 2044), GAGgugcugg (SEQ ID NO: 2045), GAGgugcuua (SEQ ID NO: 2046), GAGgugcuug (SEQ ID NO: 2047), GAGguggaaa (SEQ ID NO: 2048), GAGguggaau (SEQ ID NO: 2049), GAGguggacc (SEQ ID NO: 2050), GAGguggacg (SEQ ID NO: 2051), GAGguggagg (SEQ ID NO: 2052), GAGguggcug (SEQ ID NO: 2053), GAGgugggaa (SEQ ID NO: 2054), GAGgugggag (SEQ ID NO: 2055), GAGgugggau (SEQ ID NO: 2056), GAGgugggca (SEQ ID NO: 2057), GAGgugggcg (SEQ ID NO: 2058), GAGgugggcu (SEQ ID NO: 2059), GAGgugggga (SEQ ID NO: 2060), GAGguggggc (SEQ ID NO: 2061), GAGgugggg (SEQ ID NO: 2062), GAGgugggua (SEQ ID NO: 2063), GAGguggguc (SEQ ID NO: 2064), GAGgugggug (SEQ ID NO: 2065), GAGguggguu (SEQ ID NO: 2066), GAGgugguau (SEQ ID NO: 2067), GAGgugguuc (SEQ ID NO: 2068), GAGgugucau (SEQ ID NO: 2069), GAGgugugag (SEQ ID NO: 2070), GAGgugugau (SEQ ID NO: 2071), GAGgugugca (SEQ ID NO: 2072), GAGgugugcu (SEQ ID NO: 2073), GAGgugugga (SEQ ID NO: 2074), GAGguguggg (SEQ ID NO: 2075), GAGguguggu (SEQ ID NO: 2076), GAGgugugua (SEQ ID NO: 2077), GAGgugugug (SEQ ID NO: 2078), GAGguuaaau (SEQ ID NO: 2079), GAGguuaaga (SEQ ID NO: 2080), GAGguuaaua (SEQ ID NO: 2081), GAGguuaccg (SEQ ID NO: 2082), GAGguuagaa (SEQ ID NO: 2083), GAGguuagac (SEQ ID NO: 2084), GAGguuagag (SEQ ID NO: 2085), GAGguuaggu (SEQ ID NO: 2086), GAGguuagua (SEQ ID NO: 2087), GAGguuaguc (SEQ ID NO: 2088), GAGguuagug (SEQ ID NO: 2089), GAGguuaguu (SEQ ID NO: 2090), GAGguuaugu

(SEQ ID NO: 2091), GAGguuauuc (SEQ ID NO: 2092), GAGguucaaa (SEQ ID NO: 2093), GAGguucaua (SEQ ID NO: 2094), GAGguucuga (SEQ ID NO: 2095), GAGguugaag (SEQ ID NO: 2096), GAGguugcag (SEQ ID NO: 2097), GAGguugcug (SEQ ID NO: 2098), GAGguuggaa (SEQ ID NO: 2099), GAGguuggag (SEQ ID NO: 2100), GAGguuggau (SEQ ID NO: 2101), GAGguuggua (SEQ ID NO: 2102), GAGguugguc (SEQ ID NO: 2103), GAGguugguu (SEQ ID NO: 2104), GAGguuguag (SEQ ID NO: 2105), GAGguuucug (SEQ ID NO: 2106), GAGguuugag (SEQ ID NO: 2107), GAGguuugga (SEQ ID NO: 2108), GAGguuuggg (SEQ ID NO: 2109), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), GAGguuuuca (SEQ ID NO: 2112), GAGguuuuga (SEQ ID NO: 2113), GAGguuuugg (SEQ ID NO: 2114), GAGguuuuua (SEQ ID NO: 2115), GAGguuuuuc (SEQ ID NO: 2116), GAUguaaaau (SEQ ID NO: 2117), GAUguaagca (SEQ ID NO: 2118), GAUguaagcc (SEQ ID NO: 2119), GAUguaaggu (SEQ ID NO: 2120), GAUguaagua (SEQ ID NO: 2121), GAUguaagug (SEQ ID NO: 2122), GAUguaaguu (SEQ ID NO: 2123), GAUguacauc (SEQ ID NO: 2124), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GAUguauggc (SEQ ID NO: 2126), GAUguaugua (SEQ ID NO: 2127), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), GAUgucagug (SEQ ID NO: 2129), GAUgugagag (SEQ ID NO: 2130), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131), GAUgugagcu (SEQ ID NO: 2132), GAUgugagga (SEQ ID NO: 2133), GAUgugaguc (SEQ ID NO: 2134), GAUgugagug (SEQ ID NO: 2135), GAUgugaguu (SEQ ID NO: 2136), GAUgugggua (SEQ ID NO: 2137), GAUgugggug (SEQ ID NO: 2138), GAUguguguu (SEQ ID NO: 2139), GAUguuagcu (SEQ ID NO: 2140), GAUguucagu (SEQ ID NO: 2141), GAUguucgug (SEQ ID NO: 2142), GAUguuuguu (SEQ ID NO: 2143), GCAguaaagg (SEQ ID NO: 2144), GCAguaagaa (SEQ ID NO: 2145), GCAguaagga (SEQ ID NO: 2146), GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), GCAguaaguc (SEQ ID NO: 2148), GCAguaaguu (SEQ ID NO: 2149), GCAguagaug (SEQ ID NO: 2150), GCAguaggua (SEQ ID NO: 2151), GCAguaugug (SEQ ID NO: 2152), GCAguauguu (SEQ ID NO: 2153), GCAgucagua (SEQ ID NO: 2154), GCAgucagug (SEQ ID NO: 2155), GCAguccggu (SEQ ID NO: 2156), GCAgugacuu (SEQ ID NO: 2157), GCAgugagcc (SEQ ID NO: 2158), GCAgugagcg (SEQ ID NO: 2159), GCAgugagcu (SEQ ID NO: 2160), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161), GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GCAgugaguu (SEQ ID NO: 2163), GCAgugggua (SEQ ID NO: 2164), GCAguuaagu (SEQ ID NO: 2165), GCAguugagu (SEQ ID NO: 2166), GCCguaaguc (SEQ ID NO: 2167), GCCgugagua (SEQ ID NO: 2168), GCGguaaagc (SEQ ID NO: 2169), GCGguaaaua (SEQ ID NO: 2170), GCGguaagcu (SEQ ID NO: 2171), GCGguaaggg (SEQ ID NO: 2172), GCGguaagug (SEQ ID NO: 2173), GCGguaauca (SEQ ID NO: 2174), GCGguacgua (SEQ ID NO: 2175), GCGguacuug (SEQ ID NO: 2176), GCGguagggu (SEQ ID NO: 2177), GCGguagugu (SEQ ID NO: 2178), GCGgugagca (SEQ ID NO: 2179), GCGgugagcu (SEQ ID NO: 2180), GCGgugaguu (SEQ ID NO: 2181), GCGguggcuc (SEQ ID NO: 2182), GCGgugugca (SEQ ID NO: 2183), GCGgugugu (SEQ ID NO: 2184), GCGguuaagu (SEQ ID NO: 2185), GCGguuugca (SEQ ID NO: 2186), GCUgcuguaa (SEQ ID NO: 2187), GCUguaaaua (SEQ ID NO: 2188), GCUguaagac (SEQ ID NO: 2189), GCUguaagag (SEQ ID NO: 2190), GCUguaagca (SEQ ID NO: 2191), GCUguaagga (SEQ ID NO: 2192), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GCUguaaguc (SEQ ID NO: 2194), GCUguaagug (SEQ ID NO: 2195), GCUguaaguu (SEQ ID NO: 2196), GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197),

GCUguauggu (SEQ ID NO: 2198), GCUgucagug (SEQ ID NO: 2199), GCUguccuug (SEQ ID NO: 2200), GCUgugagaa (SEQ ID NO: 2201), GCUgugagcc (SEQ ID NO: 2202), GCUgugagga (SEQ ID NO: 2203), GCUgugagua (SEQ ID NO: 2204), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), GCUgugagug (SEQ ID NO: 2206), GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), GCUguggguu (SEQ ID NO: 2208), GGAguaagag (SEQ ID NO: 2209), GGAguaagca (SEQ ID NO: 2210), GGAguaagcc (SEQ ID NO: 2211), GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), GGAguaagga (SEQ ID NO: 2213), GGAguaagug (SEQ ID NO: 2214), GGAguaaguu (SEQ ID NO: 2215), GGAguaauuu (SEQ ID NO: 2216), GGAguacugu (SEQ ID NO: 2217), GGAguaggaa (SEQ ID NO: 2218), GGAguaggua (SEQ ID NO: 2219), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GGAguaguau (SEQ ID NO: 2221), GGAguaugac (SEQ ID NO: 2222), GGAguauggu (SEQ ID NO: 2223), GGAgucaagu (SEQ ID NO: 2224), GGAgugaggg (SEQ ID NO: 2225), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226), GGAgugaguc (SEQ ID NO: 2227), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), GGAgugaguu (SEQ ID NO: 2229), GGAgugcuuu (SEQ ID NO: 2230), GGAgugggca (SEQ ID NO: 2231), GGAgugggug (SEQ ID NO: 2232), GGAguuaagg (SEQ ID NO: 2233), GGAguugaga (SEQ ID NO: 2234), GGCguaagcc (SEQ ID NO: 2235), GGCguaggua (SEQ ID NO: 2236), GGCguaggug (SEQ ID NO: 2237), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), GGCgugaguc (SEQ ID NO: 2239), GGGguaaaca (SEQ ID NO: 2240), GGGguaaacc (SEQ ID NO: 2241), GGGguaaacu (SEQ ID NO: 2242), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GGGguaagag (SEQ ID NO: 2244), GGGguaagau (SEQ ID NO: 2245), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246), GGGguaagcc (SEQ ID NO: 2247), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), GGGguaagga (SEQ ID NO: 2249), GGGguaaggg (SEQ ID NO: 2250), GGGguaagua (SEQ ID NO: 2251), GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), GGGguagaca (SEQ ID NO: 2254), GGGguaggag (SEQ ID NO: 2255), GGGguaggcc (SEQ ID NO: 2256), GGGguaggga (SEQ ID NO: 2257), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GGGguaggug (SEQ ID NO: 2259), GGGguagguu (SEQ ID NO: 2260), GGGguagugc (SEQ ID NO: 2261), GGGguaucug (SEQ ID NO: 2262), GGGguaugac (SEQ ID NO: 2263), GGGguaugga (SEQ ID NO: 2264), GGGguaugua (SEQ ID NO: 2265), GGGguauguc (SEQ ID NO: 2266), GGGguaugug (SEQ ID NO: 2267), GGGguauguu (SEQ ID NO: 2268), GGGgucagua (SEQ ID NO: 2269), GGGguccgug (SEQ ID NO: 2270), GGGgucggag (SEQ ID NO: 2271), GGGgucugug (SEQ ID NO: 2272), GGGgugaaca (SEQ ID NO: 2273), GGGgugaaga (SEQ ID NO: 2274), GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), GGGgugagau (SEQ ID NO: 2276), GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), GGGgugagcg (SEQ ID NO: 2278), GGGgugagcu (SEQ ID NO: 2279), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281), GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), GGGgugagug (SEQ ID NO: 2284), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), GGGgugcgua (SEQ ID NO: 2286), GGGguggggu (SEQ ID NO: 2287), GGGgugggua (SEQ ID NO: 2288), GGGgugggug (SEQ ID NO: 2289), GGGgugggguu (SEQ ID NO: 2290), GGGgugugcg (SEQ ID NO: 2291), GGGgugugua (SEQ ID NO: 2292), GGGguguguc (SEQ ID NO: 2293), GGGgugugug (SEQ ID NO: 2294), GGGguuacag (SEQ ID NO: 2295), GGGguuggac (SEQ ID NO: 2296), GGGguuggga (SEQ ID NO: 2297), GGGguuugcc (SEQ ID NO: 2298), GGGguuugua (SEQ ID NO: 2299), GGUguaagaa (SEQ ID NO: 2300), GGUguaagau (SEQ ID NO: 2301), GGUguaagca (SEQ ID NO: 2302), GGUguaagcc (SEQ ID NO: 2303), GGUguaagcg (SEQ ID

NO: 2304), GGUguaaguc (SEQ ID NO: 2305), GGUguaagug (SEQ ID NO: 2306), GGUguagguc (SEQ ID NO: 2307), GGUguaggug (SEQ ID NO: 2308), GGUguagguu (SEQ ID NO: 2309), GGUguccgua (SEQ ID NO: 2310), GGUgugagag (SEQ ID NO: 2311), GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), GGUgugagua (SEQ ID NO: 2314), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), GGUgugcuuc (SEQ ID NO: 2316), GGUguggcug (SEQ ID NO: 2317), GGUgugguga (SEQ ID NO: 2318), GGUgugucug (SEQ ID NO: 2319), GGUguugaaa (SEQ ID NO: 2320), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321), GUAguaagau (SEQ ID NO: 2322), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), GUAguaagug (SEQ ID NO: 2324), GUAguagcuu (SEQ ID NO: 2325), GUAguaggua (SEQ ID NO: 2326), GUAgucagua (SEQ ID NO: 2327), GUAgugagua (SEQ ID NO: 2328), GUAguggugg (SEQ ID NO: 2329), GUAguuaagu (SEQ ID NO: 2330), GUAguuucug (SEQ ID NO: 2331), GUCguaagug (SEQ ID NO: 2332), GUCgugagug (SEQ ID NO: 2333), GUCgugaguu (SEQ ID NO: 2334), GUGgcaagua (SEQ ID NO: 2335), GUGgcuugua (SEQ ID NO: 2336), GUGguaaaau (SEQ ID NO: 2337), GUGguaaaga (SEQ ID NO: 2338), GUGguaaauu (SEQ ID NO: 2339), GUGguaacau (SEQ ID NO: 2340), GUGguaacua (SEQ ID NO: 2341), GUGguaagaa (SEQ ID NO: 2342), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), GUGguaagag (SEQ ID NO: 2344), GUGguaagau (SEQ ID NO: 2345), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346), GUGguaagcg (SEQ ID NO: 2347), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), GUGguaagga (SEQ ID NO: 2349), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), GUGguaagua (SEQ ID NO: 2351), GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), GUGguaaguu (SEQ ID NO: 2354), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356), GUGguaauuu (SEQ ID NO: 2357), GUGguacaug (SEQ ID NO: 2358), GUGguacgau (SEQ ID NO: 2359), GUGguacuau (SEQ ID NO: 2360), GUGguacuug (SEQ ID NO: 2361), GUGguagaua (SEQ ID NO: 2362), GUGguagcgc (SEQ ID NO: 2363), GUGguaggga (SEQ ID NO: 2364), GUGguagguc (SEQ ID NO: 2365), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), GUGguagguu (SEQ ID NO: 2367), GUGguauaaa (SEQ ID NO: 2368), GUGguaucuc (SEQ ID NO: 2369), GUGguaugaa (SEQ ID NO: 2370), GUGguaugau (SEQ ID NO: 2371), GUGguaugca (SEQ ID NO: 2372), GUGguaugua (SEQ ID NO: 2373), GUGguauguu (SEQ ID NO: 2374), GUGguccgug (SEQ ID NO: 2375), GUGgucuggc (SEQ ID NO: 2376), GUGgugaaac (SEQ ID NO: 2377), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), GUGgugagau (SEQ ID NO: 2379), GUGgugagca (SEQ ID NO: 2380), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381), GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), GUGgugaggc (SEQ ID NO: 2383), GUGgugagug (SEQ ID NO: 2384), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), GUGgugauua (SEQ ID NO: 2386), GUGgugauuc (SEQ ID NO: 2387), GUGgugcgau (SEQ ID NO: 2388), GUGgugcuua (SEQ ID NO: 2389), GUGgugggaa (SEQ ID NO: 2390), GUGgugggua (SEQ ID NO: 2391), GUGguggguc (SEQ ID NO: 2392), GUGguguccg (SEQ ID NO: 2393), GUGguuagca (SEQ ID NO: 2394), GUGguuaggu (SEQ ID NO: 2395), GUGguuagug (SEQ ID NO: 2396), GUGguuugca (SEQ ID NO: 2397), GUGguuugua (SEQ ID NO: 2398), GUUguaaggu (SEQ ID NO: 2399), GUUguaagua (SEQ ID NO: 2400), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401), GUUguaaguu (SEQ ID NO: 2402), GUUguaccac (SEQ ID NO: 2403), GUUguagcgu (SEQ ID NO: 2404), GUUguaugug (SEQ ID NO: 2405), GUUguauguu (SEQ ID NO: 2406), GUUgucugug (SEQ ID NO: 2407), GUUgugagcu (SEQ ID NO: 2408), GUUgugagug (SEQ ID NO: 2409), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), GUUgugggua

(SEQ ID NO: 2411), GUUgugggguu (SEQ ID NO: 2412), UAAguaaaug (SEQ ID NO: 2413), UAAguaacua (SEQ ID NO: 2414), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), UAAguaagag (SEQ ID NO: 2416), UAAguaagau (SEQ ID NO: 2417), UAAguaagca (SEQ ID NO: 2418), UAAguaagcu (SEQ ID NO: 2419), UAAguaagga (SEQ ID NO: 2420), UAAguaaggu (SEQ ID NO: 2421), UAAguaagua (SEQ ID NO: 2422), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UAAguaagug (SEQ ID NO: 2424), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UAAguaauaa (SEQ ID NO: 2426), UAAguacuag (SEQ ID NO: 2427), UAAguaguuu (SEQ ID NO: 2428), UAAguauaaa (SEQ ID NO: 2429), UAAguauaca (SEQ ID NO: 2430), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431), UAAguauuau (SEQ ID NO: 2432), UAAguauuuu (SEQ ID NO: 2433), UAAgucuuuu (SEQ ID NO: 2434), UAAgugagac (SEQ ID NO: 2435), UAAgugagga (SEQ ID NO: 2436), UAAgugaggg (SEQ ID NO: 2437), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), UAAgugaguc (SEQ ID NO: 2439), UAAgugagug (SEQ ID NO: 2440), UAAgugaguu (SEQ ID NO: 2441), UAAgugaucc (SEQ ID NO: 2442), UAAgugauuc (SEQ ID NO: 2443), UAAgugcgug (SEQ ID NO: 2444), UAAguuaagu (SEQ ID NO: 2445), UAAguuccag (SEQ ID NO: 2446), UAAguucuuu (SEQ ID NO: 2447), UAAguuguaa (SEQ ID NO: 2448), UAAguuguau (SEQ ID NO: 2449), UAAguuuguu (SEQ ID NO: 2450), UACguaacug (SEQ ID NO: 2451), UACguaagaa (SEQ ID NO: 2452), UACguaagau (SEQ ID NO: 2453), UACguaagua (SEQ ID NO: 2454), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), UACguauccu (SEQ ID NO: 2456), UACgucuggc (SEQ ID NO: 2457), UACgugacca (SEQ ID NO: 2458), UAGgcaagac (SEQ ID NO: 2459), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAGgcagguc (SEQ ID NO: 2461), UAGgcgugug (SEQ ID NO: 2462), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2463), UAGguaaaac (SEQ ID NO: 2464), UAGguaaaag (SEQ ID NO: 2465), UAGguaaaau (SEQ ID NO: 2466), UAGguaaaca (SEQ ID NO: 2467), UAGguaaaga (SEQ ID NO: 2468), UAGguaaaua (SEQ ID NO: 2469), UAGguaaauc (SEQ ID NO: 2470), UAGguaaaug (SEQ ID NO: 2471), UAGguaaauu (SEQ ID NO: 2472), UAGguaacac (SEQ ID NO: 2473), UAGguaacag (SEQ ID NO: 2474), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), UAGguaacca (SEQ ID NO: 2476), UAGguaacgg (SEQ ID NO: 2477), UAGguaacua (SEQ ID NO: 2478), UAGguaacuc (SEQ ID NO: 2479), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), UAGguaacuu (SEQ ID NO: 2481), UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGguaagau (SEQ ID NO: 2484), UAGguaagca (SEQ ID NO: 2485), UAGguaagcc (SEQ ID NO: 2486), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), UAGguaaggc (SEQ ID NO: 2489), UAGguaaggg (SEQ ID NO: 2490), UAGguaagua (SEQ ID NO: 2491), UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493), UAGguaaguu (SEQ ID NO: 2494), UAGguaauag (SEQ ID NO: 2495), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496), UAGguaaucu (SEQ ID NO: 2497), UAGguaauga (SEQ ID NO: 2498), UAGguaaugg (SEQ ID NO: 2499), UAGguaaugu (SEQ ID NO: 2500), UAGguaauua (SEQ ID NO: 2501), UAGguaauuc (SEQ ID NO: 2502), UAGguaauuu (SEQ ID NO: 2503), UAGguacagc (SEQ ID NO: 2504), UAGguacagu (SEQ ID NO: 2505), UAGguacauu (SEQ ID NO: 2506), UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), UAGguaccua (SEQ ID NO: 2508), UAGguaccuu (SEQ ID NO: 2509), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511), UAGguacguu (SEQ ID NO: 2512), UAGguacuau (SEQ ID NO: 2513), UAGguacuga (SEQ ID NO: 2514), UAGguacugg (SEQ ID NO: 2515), UAGguacuuc (SEQ ID NO: 2516), UAGguacuuu (SEQ ID NO: 2517),

UAGguagcgg (SEQ ID NO: 2518), UAGguaggaa (SEQ ID NO: 2519), UAGguaggac (SEQ ID NO: 2520), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521), UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UAGguaggua (SEQ ID NO: 2524), UAGguagguc (SEQ ID NO: 2525), UAGguaggug (SEQ ID NO: 2526), UAGguagguu (SEQ ID NO: 2527), UAGguaguaa (SEQ ID NO: 2528), UAGguagucu (SEQ ID NO: 2529), UAGguagugg (SEQ ID NO: 2530), UAGguagugu (SEQ ID NO: 2531), UAGguaguuu (SEQ ID NO: 2532), UAGguauaaa (SEQ ID NO: 2533), UAGguauaac (SEQ ID NO: 2534), UAGguauaag (SEQ ID NO: 2535), UAGguauaau (SEQ ID NO: 2536), UAGguauaca (SEQ ID NO: 2537), UAGguauacu (SEQ ID NO: 2538), UAGguauaua (SEQ ID NO: 2539), UAGguauauc (SEQ ID NO: 2540), UAGguauauu (SEQ ID NO: 2541), UAGguaucag (SEQ ID NO: 2542), UAGguaucua (SEQ ID NO: 2543), UAGguaucuc (SEQ ID NO: 2544), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546), UAGguaugca (SEQ ID NO: 2547), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGguauggc (SEQ ID NO: 2549), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), UAGguaugua (SEQ ID NO: 2551), UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguaugug (SEQ ID NO: 2553), UAGguauguu (SEQ ID NO: 2554), UAGguauuaa (SEQ ID NO: 2555), UAGguauuac (SEQ ID NO: 2556), UAGguauuau (SEQ ID NO: 2557), UAGguauuca (SEQ ID NO: 2558), UAGguauucc (SEQ ID NO: 2559), UAGguauucu (SEQ ID NO: 2560), UAGguauuga (SEQ ID NO: 2561), UAGguauuua (SEQ ID NO: 2562), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2564), UAGgucacuc (SEQ ID NO: 2565), UAGgucagcu (SEQ ID NO: 2566), UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), UAGgucagua (SEQ ID NO: 2568), UAGgucagug (SEQ ID NO: 2569), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), UAGgucaucu (SEQ ID NO: 2571), UAGgucauug (SEQ ID NO: 2572), UAGguccaau (SEQ ID NO: 2573), UAGguccugu (SEQ ID NO: 2574), UAGgucucaa (SEQ ID NO: 2575), UAGgucucgc (SEQ ID NO: 2576), UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), UAGgucuguc (SEQ ID NO: 2578), UAGgucugug (SEQ ID NO: 2579), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581), UAGgugaaug (SEQ ID NO: 2582), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), UAGgugacau (SEQ ID NO: 2584), UAGgugacca (SEQ ID NO: 2585), UAGgugacua (SEQ ID NO: 2586), UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), UAGgugagag (SEQ ID NO: 2589), UAGgugagau (SEQ ID NO: 2590), UAGgugagcc (SEQ ID NO: 2591), UAGgugagcu (SEQ ID NO: 2592), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), UAGgugaggc (SEQ ID NO: 2594), UAGgugaggu (SEQ ID NO: 2595), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596), UAGgugaguc (SEQ ID NO: 2597), UAGgugagug (SEQ ID NO: 2598), UAGgugauca (SEQ ID NO: 2599), UAGgugauuc (SEQ ID NO: 2600), UAGgugauuu (SEQ ID NO: 2601), UAGgugcaua (SEQ ID NO: 2602), UAGgugcauc (SEQ ID NO: 2603), UAGgugccgu (SEQ ID NO: 2604), UAGgugccug (SEQ ID NO: 2605), UAGgugcgca (SEQ ID NO: 2606), UAGgugcgua (SEQ ID NO: 2607), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), UAGgugcuga (SEQ ID NO: 2609), UAGguggaua (SEQ ID NO: 2610), UAGgugggaa (SEQ ID NO: 2611), UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616), UAGguggguu (SEQ ID NO: 2617), UAGguggugu (SEQ ID NO: 2618), UAGguguaaa (SEQ ID NO: 2619), UAGgugugaa (SEQ ID NO: 2620), UAGgugugag (SEQ ID NO: 2621), UAGgugugca (SEQ ID NO: 2622), UAGgugugcc (SEQ ID NO: 2623), UAGgugugcg (SEQ ID

NO: 2624), UAGguguggu (SEQ ID NO: 2625), UAGgugugua (SEQ ID NO: 2626), UAGgugugug (SEQ ID NO: 2627), UAGguguugg (SEQ ID NO: 2628), UAGguuaagc (SEQ ID NO: 2629), UAGguuagac (SEQ ID NO: 2630), UAGguuagcc (SEQ ID NO: 2631), UAGguuaggc (SEQ ID NO: 2632), UAGguuagua (SEQ ID NO: 2633), UAGguuaguc (SEQ ID NO: 2634), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), UAGguucccc (SEQ ID NO: 2636), UAGguucuac (SEQ ID NO: 2637), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), UAGguugguu (SEQ ID NO: 2639), UAGguugucc (SEQ ID NO: 2640), UAGguuuauu (SEQ ID NO: 2641), UAGguuugcc (SEQ ID NO: 2642), UAGguuugua (SEQ ID NO: 2643), UAGguuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGguuugug (SEQ ID NO: 2645), UAGguuuguu (SEQ ID NO: 2646), UAGguuuuuc (SEQ ID NO: 2647), UAGguuuuug (SEQ ID NO: 2648), UAUguaagaa (SEQ ID NO: 2649), UAUguaagau (SEQ ID NO: 2650), UAUguaagca (SEQ ID NO: 2651), UAUguaagcc (SEQ ID NO: 2652), UAUguaagua (SEQ ID NO: 2653), UAUguaaguc (SEQ ID NO: 2654), UAUguaagug (SEQ ID NO: 2655), UAUguaaguu (SEQ ID NO: 2656), UAUguacgug (SEQ ID NO: 2657), UAUguacguu (SEQ ID NO: 2658), UAUguagguc (SEQ ID NO: 2659), UAUguagguu (SEQ ID NO: 2660), UAUguauccu (SEQ ID NO: 2661), UAUguaucuc (SEQ ID NO: 2662), UAUguaugua (SEQ ID NO: 2663), UAUguauguc (SEQ ID NO: 2664), UAUguaugug (SEQ ID NO: 2665), UAUguauuau (SEQ ID NO: 2666), UAUgucagaa (SEQ ID NO: 2667), UAUgucugua (SEQ ID NO: 2668), UAUgugaaua (SEQ ID NO: 2669), UAUgugacag (SEQ ID NO: 2670), UAUgugagua (SEQ ID NO: 2671), UAUgugagug (SEQ ID NO: 2672), UAUgugaguu (SEQ ID NO: 2673), UAUgugggca (SEQ ID NO: 2674), UAUgugugua (SEQ ID NO: 2675), UAUguguuua (SEQ ID NO: 2676), UAUguuuugu (SEQ ID NO: 2677), UCAgcgacau (SEQ ID NO: 2678), UCAguaaaau (SEQ ID NO: 2679), UCAguaaaua (SEQ ID NO: 2680), UCAguaacug (SEQ ID NO: 2681), UCAguaagaa (SEQ ID NO: 2682), UCAguaagag (SEQ ID NO: 2683), UCAguaagau (SEQ ID NO: 2684), UCAguaagca (SEQ ID NO: 2685), UCAguaagcc (SEQ ID NO: 2686), UCAguaagcu (SEQ ID NO: 2687), UCAguaaggg (SEQ ID NO: 2688), UCAguaagua (SEQ ID NO: 2689), UCAguaaguc (SEQ ID NO: 2690), UCAguaagug (SEQ ID NO: 2691), UCAguaaguu (SEQ ID NO: 2692), UCAguaucuu (SEQ ID NO: 2693), UCAguaugga (SEQ ID NO: 2694), UCAguauggu (SEQ ID NO: 2695), UCAgucccca (SEQ ID NO: 2696), UCAgugagca (SEQ ID NO: 2697), UCAgugagcu (SEQ ID NO: 2698), UCAgugagua (SEQ ID NO: 2699), UCAgugagug (SEQ ID NO: 2700), UCAgugaguu (SEQ ID NO: 2701), UCAgugauug (SEQ ID NO: 2702), UCAgugggug (SEQ ID NO: 2703), UCAguugagc (SEQ ID NO: 2704), UCAguugauu (SEQ ID NO: 2705), UCAguuuagu (SEQ ID NO: 2706), UCCguaagca (SEQ ID NO: 2707), UCCguaagcu (SEQ ID NO: 2708), UCCguaaguc (SEQ ID NO: 2709), UCCguaagug (SEQ ID NO: 2710), UCCguaauag (SEQ ID NO: 2711), UCCguacuua (SEQ ID NO: 2712), UCCguaugua (SEQ ID NO: 2713), UCCguauguu (SEQ ID NO: 2714), UCCgugagau (SEQ ID NO: 2715), UCCgugaguc (SEQ ID NO: 2716), UCGguaaauu (SEQ ID NO: 2717), UCGguaagag (SEQ ID NO: 2718), UCGguaagcu (SEQ ID NO: 2719), UCGguacauc (SEQ ID NO: 2720), UCGguacucc (SEQ ID NO: 2721), UCGguagacc (SEQ ID NO: 2722), UCGguagguu (SEQ ID NO: 2723), UCGguaguaa (SEQ ID NO: 2724), UCGguaugug (SEQ ID NO: 2725), UCGguauguu (SEQ ID NO: 2726), UCGguauuga (SEQ ID NO: 2727), UCGgucagua (SEQ ID NO: 2728), UCGgucuuag (SEQ ID NO: 2729), UCGgugaagu (SEQ ID NO: 2730), UCGgugagaa

(SEQ ID NO: 2731), UCGgugagca (SEQ ID NO: 2732), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UCGgugagua (SEQ ID NO: 2734), UCGgugcgcu (SEQ ID NO: 2735), UCGgugcuuu (SEQ ID NO: 2736), UCGgugguuu (SEQ ID NO: 2737), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), UCUguaaaag (SEQ ID NO: 2739), UCUguaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCUguaagau (SEQ ID NO: 2741), UCUguaagca (SEQ ID NO: 2742), UCUguaagcu (SEQ ID NO: 2743), UCUguaagua (SEQ ID NO: 2744), UCUguaaguc (SEQ ID NO: 2745), UCUguaagug (SEQ ID NO: 2746), UCUguaaguu (SEQ ID NO: 2747), UCUguaauaa (SEQ ID NO: 2748), UCUguaauga (SEQ ID NO: 2749), UCUguaaugu (SEQ ID NO: 2750), UCUguaggua (SEQ ID NO: 2751), UCUguagguu (SEQ ID NO: 2752), UCUguauaua (SEQ ID NO: 2753), UCUguaugac (SEQ ID NO: 2754), UCUguaugua (SEQ ID NO: 2755), UCUguccucg (SEQ ID NO: 2756), UCUgugagag (SEQ ID NO: 2757), UCUgugagcu (SEQ ID NO: 2758), UCUgugagga (SEQ ID NO: 2759), UCUgugagua (SEQ ID NO: 2760), UCUgugaguc (SEQ ID NO: 2761), UCUgugagug (SEQ ID NO: 2762), UCUgugaguu (SEQ ID NO: 2763), UCUgugcgua (SEQ ID NO: 2764), UCUgugugag (SEQ ID NO: 2765), UGAguaacuu (SEQ ID NO: 2766), UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), UGAguaagca (SEQ ID NO: 2768), UGAguaagcu (SEQ ID NO: 2769), UGAguaaggc (SEQ ID NO: 2770), UGAguaaggu (SEQ ID NO: 2771), UGAguaagua (SEQ ID NO: 2772), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), UGAguaagug (SEQ ID NO: 2774), UGAguaaguu (SEQ ID NO: 2775), UGAguaaucc (SEQ ID NO: 2776), UGAguaauua (SEQ ID NO: 2777), UGAguacagu (SEQ ID NO: 2778), UGAguacgua (SEQ ID NO: 2779), UGAguacguu (SEQ ID NO: 2780), UGAguacugu (SEQ ID NO: 2781), UGAguagcug (SEQ ID NO: 2782), UGAguaggua (SEQ ID NO: 2783), UGAguauaaa (SEQ ID NO: 2784), UGAguaugcu (SEQ ID NO: 2785), UGAguaugga (SEQ ID NO: 2786), UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), UGAguauguc (SEQ ID NO: 2788), UGAguauguu (SEQ ID NO: 2789), UGAgucagag (SEQ ID NO: 2790), UGAgucuacg (SEQ ID NO: 2791), UGAgugaaua (SEQ ID NO: 2792), UGAgugaauu (SEQ ID NO: 2793), UGAgugagaa (SEQ ID NO: 2794), UGAgugagau (SEQ ID NO: 2795), UGAgugagca (SEQ ID NO: 2796), UGAgugagcc (SEQ ID NO: 2797), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), UGAgugagua (SEQ ID NO: 2799), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801), UGAgugggaa (SEQ ID NO: 2802), UGAguuaaga (SEQ ID NO: 2803), UGAguuaaug (SEQ ID NO: 2804), UGAguuacgg (SEQ ID NO: 2805), UGAguuaggu (SEQ ID NO: 2806), UGAguucuau (SEQ ID NO: 2807), UGAguugguu (SEQ ID NO: 2808), UGAguuguag (SEQ ID NO: 2809), UGAguuuauc (SEQ ID NO: 2810), UGCguaaguc (SEQ ID NO: 2811), UGCguaagug (SEQ ID NO: 2812), UGCguacggc (SEQ ID NO: 2813), UGCguacggg (SEQ ID NO: 2814), UGCguaugua (SEQ ID NO: 2815), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816), UGGgcaagug (SEQ ID NO: 2817), UGGgcacauc (SEQ ID NO: 2818), UGGgccacgu (SEQ ID NO: 2819), UGGgccccgg (SEQ ID NO: 2820), UGGguaaaau (SEQ ID NO: 2821), UGGguaaagc (SEQ ID NO: 2822), UGGguaaagg (SEQ ID NO: 2823), UGGguaaagu (SEQ ID NO: 2824), UGGguaaaua (SEQ ID NO: 2825), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826), UGGguaaauu (SEQ ID NO: 2827), UGGguaacag (SEQ ID NO: 2828), UGGguaacau (SEQ ID NO: 2829), UGGguaacua (SEQ ID NO: 2830), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831), UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGGguaagac (SEQ ID NO: 2833), UGGguaagag (SEQ ID NO: 2834), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), UGGguaagca (SEQ ID NO: 2836), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837),

UGGguaagcu (SEQ ID NO: 2838), UGGguaaggg (SEQ ID NO: 2839), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841), UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), UGGguaaguu (SEQ ID NO: 2844), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), UGGguaauua (SEQ ID NO: 2846), UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847), UGGguacaaa (SEQ ID NO: 2848), UGGguacagu (SEQ ID NO: 2849), UGGguacuac (SEQ ID NO: 2850), UGGguaggga (SEQ ID NO: 2851), UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), UGGguaggug (SEQ ID NO: 2853), UGGguagguu (SEQ ID NO: 2854), UGGguaguua (SEQ ID NO: 2855), UGGguauagu (SEQ ID NO: 2856), UGGguaugaa (SEQ ID NO: 2857), UGGguaugac (SEQ ID NO: 2858), UGGguaugag (SEQ ID NO: 2859), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), UGGguauguc (SEQ ID NO: 2861), UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), UGGguauuug (SEQ ID NO: 2864), UGGgucuuug (SEQ ID NO: 2865), UGGgugaccu (SEQ ID NO: 2866), UGGgugacua (SEQ ID NO: 2867), UGGgugagac (SEQ ID NO: 2868), UGGgugagag (SEQ ID NO: 2869), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), UGGgugagcc (SEQ ID NO: 2871), UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), UGGgugaggg (SEQ ID NO: 2874), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876), UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), UGGgugaguu (SEQ ID NO: 2878), UGGgugcgug (SEQ ID NO: 2879), UGGguggagg (SEQ ID NO: 2880), UGGguggcuu (SEQ ID NO: 2881), UGGgugggggg (SEQ ID NO: 2882), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), UGGgugggguc (SEQ ID NO: 2884), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), UGGgugggguu (SEQ ID NO: 2886), UGGgugugga (SEQ ID NO: 2887), UGGgugugguc (SEQ ID NO: 2888), UGGgugugug (SEQ ID NO: 2889), UGGgugugguu (SEQ ID NO: 2890), UGGguguuua (SEQ ID NO: 2891), UGGguuaaug (SEQ ID NO: 2892), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), UGGguuagug (SEQ ID NO: 2894), UGGguuaguu (SEQ ID NO: 2895), UGGguucaag (SEQ ID NO: 2896), UGGguucgua (SEQ ID NO: 2897), UGGguuggug (SEQ ID NO: 2898), UGGguuuaag (SEQ ID NO: 2899), UGGguuugua (SEQ ID NO: 2900), UGUgcaagua (SEQ ID NO: 2901), UGUguaaaua (SEQ ID NO: 2902), UGUguaagaa (SEQ ID NO: 2903), UGUguaagac (SEQ ID NO: 2904), UGUguaagag (SEQ ID NO: 2905), UGUguaaggu (SEQ ID NO: 2906), UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), UGUguaaguc (SEQ ID NO: 2908), UGUguaaguu (SEQ ID NO: 2909), UGUguacuuc (SEQ ID NO: 2910), UGUguaggcg (SEQ ID NO: 2911), UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UGUguaguua (SEQ ID NO: 2913), UGUguaugug (SEQ ID NO: 2914), UGUgucagua (SEQ ID NO: 2915), UGUgucugua (SEQ ID NO: 2916), UGUgucuguc (SEQ ID NO: 2917), UGUgugaccc (SEQ ID NO: 2918), UGUgugagau (SEQ ID NO: 2919), UGUgugagca (SEQ ID NO: 2920), UGUgugagcc (SEQ ID NO: 2921), UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), UGUgugaguc (SEQ ID NO: 2923), UGUgugagug (SEQ ID NO: 2924), UGUgugcgug (SEQ ID NO: 2925), UGUgugggug (SEQ ID NO: 2926), UGUgugggguu (SEQ ID NO: 2927), UGUgugugag (SEQ ID NO: 2928), UGUguguucu (SEQ ID NO: 2929), UGUguuuaga (SEQ ID NO: 2930), UUAguaaaua (SEQ ID NO: 2931), UUAguaagaa (SEQ ID NO: 2932), UUAguaagua (SEQ ID NO: 2933), UUAguaagug (SEQ ID NO: 2934), UUAguaaguu (SEQ ID NO: 2935), UUAguaggug (SEQ ID NO: 2936), UUAgugagca (SEQ ID NO: 2937), UUAgugaguu (SEQ ID NO: 2938), UUAguuaagu (SEQ ID NO: 2939), UUCguaaguc (SEQ ID NO: 2940), UUCguaaguu (SEQ ID NO: 2941), UUCguaauua (SEQ ID NO: 2942), UUCgugagua (SEQ ID NO: 2943), UUCgugaguu (SEQ ID

NO: 2944), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), UUGgccgagu (SEQ ID NO: 2946), UUGguaaaaa (SEQ ID NO: 2947), UUGguaaaau (SEQ ID NO: 2948), UUGguaaaga (SEQ ID NO: 2949), UUGguaaagg (SEQ ID NO: 2950), UUGguaaagu (SEQ ID NO: 2951), UUGguaaauc (SEQ ID NO: 2952), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), UUGguaaauu (SEQ ID NO: 2954), UUGguaacug (SEQ ID NO: 2955), UUGguaacuu (SEQ ID NO: 2956), UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), UUGguaagcu (SEQ ID NO: 2959), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961), UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), UUGguaagug (SEQ ID NO: 2963), UUGguaaguu (SEQ ID NO: 2964), UUGguaauac (SEQ ID NO: 2965), UUGguaauca (SEQ ID NO: 2966), UUGguaaugc (SEQ ID NO: 2967), UUGguaaugu (SEQ ID NO: 2968), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), UUGguacaua (SEQ ID NO: 2971), UUGguacgug (SEQ ID NO: 2972), UUGguagagg (SEQ ID NO: 2973), UUGguaggac (SEQ ID NO: 2974), UUGguaggcg (SEQ ID NO: 2975), UUGguaggcu (SEQ ID NO: 2976), UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), UUGguagguc (SEQ ID NO: 2979), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), UUGguauaaa (SEQ ID NO: 2981), UUGguauaca (SEQ ID NO: 2982), UUGguauauu (SEQ ID NO: 2983), UUGguaucua (SEQ ID NO: 2984), UUGguaucuc (SEQ ID NO: 2985), UUGguaugca (SEQ ID NO: 2986), UUGguaugua (SEQ ID NO: 2987), UUGguaugug (SEQ ID NO: 2988), UUGguauguu (SEQ ID NO: 2989), UUGguauugu (SEQ ID NO: 2990), UUGguauuua (SEQ ID NO: 2991), UUGguauuuu (SEQ ID NO: 2992), UUGgucagaa (SEQ ID NO: 2993), UUGgucagua (SEQ ID NO: 2994), UUGgucucug (SEQ ID NO: 2995), UUGgucugca (SEQ ID NO: 2996), UUGgugaaaa (SEQ ID NO: 2997), UUGgugacug (SEQ ID NO: 2998), UUGgugagac (SEQ ID NO: 2999), UUGgugagau (SEQ ID NO: 3000), UUGgugagca (SEQ ID NO: 3001), UUGgugagga (SEQ ID NO: 3002), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UUGgugaguu (SEQ ID NO: 3007), UUGgugaugg (SEQ ID NO: 3008), UUGgugauua (SEQ ID NO: 3009), UUGgugauug (SEQ ID NO: 3010), UUGgugcaca (SEQ ID NO: 3011), UUGgugggaa (SEQ ID NO: 3012), UUGgugggge (SEQ ID NO: 3013), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), UUGguggguc (SEQ ID NO: 3015), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), UUGguggguu (SEQ ID NO: 3017), UUGguguggu (SEQ ID NO: 3018), UUGgugugguc (SEQ ID NO: 3019), UUGgugugug (SEQ ID NO: 3020), UUGgugugguu (SEQ ID NO: 3021), UUGguuaagu (SEQ ID NO: 3022), UUGguuagca (SEQ ID NO: 3023), UUGguuagug (SEQ ID NO: 3024), UUGguuaguu (SEQ ID NO: 3025), UUGguuggga (SEQ ID NO: 3026), UUGguugguu (SEQ ID NO: 3027), UUGguuugua (SEQ ID NO: 3028), UUGguuuguc (SEQ ID NO: 3029), UUUgcaagug (SEQ ID NO: 3030), UUUguaaaua (SEQ ID NO: 3031), UUUguaaaug (SEQ ID NO: 3032), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UUUguaagac (SEQ ID NO: 3034), UUUguaagag (SEQ ID NO: 3035), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), UUUguaaggu (SEQ ID NO: 3037), UUUguaagua (SEQ ID NO: 3038), UUUguaaguc (SEQ ID NO: 3039), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), UUUguaauuu (SEQ ID NO: 3042), UUUguacagg (SEQ ID NO: 3043), UUUguacgug (SEQ ID NO: 3044), UUUguacuag (SEQ ID NO: 3045), UUUguacugu (SEQ ID NO: 3046), UUUguagguu (SEQ ID NO: 3047), UUUguauccu (SEQ ID NO: 3048), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), UUUgugagca (SEQ ID NO: 3050), UUUgugagug

(SEQ ID NO: 3051), UUUgugcguc (SEQ ID NO: 3052), UUUgugugguc (SEQ ID NO: 3053), и uGGguaccug (SEQ ID NO: 3054).

Additional exemplary gene sequences и splice site sequences (e.g., 5' splice site sequences) include AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGguuagag (SEQ ID NO: 3055), AUGgcacuua (SEQ ID NO: 3056), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UGGgugagcu (SEQ ID NO: 3057), CGAgcugggc (SEQ ID NO: 3058), AAAgcacccc (SEQ ID NO: 3059), UAGgugggggg (SEQ ID NO: 3060), AGAguaacgu (SEQ ID NO: 3061), UCGgugaugu (SEQ ID NO: 3062), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516), AGGgucugag (SEQ ID NO: 3063), GAGgugacug (SEQ ID NO: 3064), AUGguagguu (SEQ ID NO: 3065), GAGgucuguc (SEQ ID NO: 2000), CAGguaugug (SEQ ID NO: 1260), CAAguacugc (SEQ ID NO: 3066), CACgugcgua (SEQ ID NO: 3067), CCGgugagcu (SEQ ID NO: 3068), CAGguacuuc (SEQ ID NO: 3069), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115), GAAgcaagua (SEQ ID NO: 3070), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), CAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3071), AAGgugaggc (SEQ ID NO: 344), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CCAguugggu (SEQ ID NO: 3072), AAGguguggg (SEQ ID NO: 3073), CAGguuggag (SEQ ID NO: 1484), CCGguaugaa (SEQ ID NO: 3074), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), CAGgugaggu (SEQ ID NO: 1344), AGAguaauag (SEQ ID NO: 3075), CAGguaugag (SEQ ID NO: 1249), AUGguaaguu (SEQ ID NO: 901), UUGgugggguc (SEQ ID NO: 3015), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), CUCguaugcc (SEQ ID NO: 3076), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGgcaaguu (SEQ ID NO: 3077), GGAguuaagu (SEQ ID NO: 3078), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), AAGguguggu (SEQ ID NO: 402), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415), UUAguaagua (SEQ ID NO: 2933), AAGguuggcu (SEQ ID NO: 3079), UGAguaugug (SEQ ID NO: 3080), CCAgccuucc (SEQ ID NO: 3081), CCUguacgug (SEQ ID NO: 3082), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CAGguacgcu (SEQ ID NO: 3083), GAGguucuuc (SEQ ID NO: 3084), AAGguugccu (SEQ ID NO: 3085), CGUguucacu (SEQ ID NO: 3086), CGGgugggga (SEQ ID NO: 3087), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), CGGguaagga (SEQ ID NO: 3088), AAGguacuau (SEQ ID NO: 195), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), ACGguagagc (SEQ ID NO: 3089), CAGgugaaga (SEQ ID NO: 1318), GCGguaagag (SEQ ID NO: 3090), CAGguguugu (SEQ ID NO: 3091), GAAguuugug (SEQ ID NO: 3092), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), CGGguucgug (SEQ ID NO: 3093), AUUguccggc (SEQ ID NO: 3094), GAUgugugug (SEQ ID NO: 3095), AUGgucuguu (SEQ ID NO: 3096), AAGguaggau (SEQ ID NO: 219), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), AGUguaagga (SEQ ID NO: 3097), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), AAGgugaaga (SEQ ID NO: 3098), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140), UAGgugagcg (SEQ ID NO: 3099), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GCCguaaguu (SEQ ID NO: 3100), AAGguuuugu (SEQ ID NO: 473), CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341), ACAgcccaug (SEQ ID NO: 3101), GCGgugagcc (SEQ ID NO: 3102), CAGguaugca (SEQ ID NO: 1251), AUGguaccua (SEQ ID NO: 3103), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050), AUGguggugc (SEQ ID NO: 3104), UAAguggcag (SEQ ID NO: 3105), UAGguauagu (SEQ ID NO: 3106), CUGguauuua (SEQ ID NO: 3107), AGGguaaacg

(SEQ ID NO: 3108), AUAguaagug (SEQ ID NO: 850), UUGguacuga (SEQ ID NO: 3109), GGUguaagcc (SEQ ID NO: 2303), GAGguggaua (SEQ ID NO: 3110), GAUguaagaa (SEQ ID NO: 3111), ACGgucaguu (SEQ ID NO: 3112), UAAguaaaca (SEQ ID NO: 3113), AAGguaucug (SEQ ID NO: 251), AGGguauuug (SEQ ID NO: 3114), AAGgugaaug (SEQ ID NO: 328), CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CAGguuuuuu (SEQ ID NO: 1514), CAUguaugug (SEQ ID NO: 1534), UUGguagagg (SEQ ID NO: 2973), AAGguaugcc (SEQ ID NO: 258), CAGgugccac (SEQ ID NO: 3115), UCGguauuga (SEQ ID NO: 2727), AAGguuugug (SEQ ID NO: 468), AAUguacagg (SEQ ID NO: 3116), CAUguggguu (SEQ ID NO: 1545), CAUgugaguu (SEQ ID NO: 1542), UUGguaaugu (SEQ ID NO: 2968), AGUguaggug (SEQ ID NO: 3117), GAGguaacuc (SEQ ID NO: 3118), GAGguggcgc (SEQ ID NO: 3119), CUGguaauug (SEQ ID NO: 3120), GAGguuugcu (SEQ ID NO: 3121), UGUguacgug (SEQ ID NO: 3122), UAGguaaaga (SEQ ID NO: 2468), CUAguaggca (SEQ ID NO: 3123), UCUgugaguc (SEQ ID NO: 2761), UCUguaaggc (SEQ ID NO: 3124), CAGguuugug (SEQ ID NO: 1509), GAGguagggc (SEQ ID NO: 1935), AAGguaacca (SEQ ID NO: 3125), ACUgugaguu (SEQ ID NO: 646), UAGguaauag (SEQ ID NO: 2495), AAAguaagcu (SEQ ID NO: 17), AUGgugagug (SEQ ID NO: 963), UAGguuugug (SEQ ID NO: 2645), AACguaggac (SEQ ID NO: 3126), GUAgcaggua (SEQ ID NO: 3127), GAGgucagac (SEQ ID NO: 3128), AGGguaugaa (SEQ ID NO: 3129), GAGguuagug (SEQ ID NO: 2089), CAGgcacgug (SEQ ID NO: 3130), GGGgcaagac (SEQ ID NO: 3131), CAGgugugguc (SEQ ID NO: 1441), CAGguauuga (SEQ ID NO: 1265), CAGguauguc (SEQ ID NO: 1259), AAGgcaaggu (SEQ ID NO: 3132), UUGgugagaa (SEQ ID NO: 3133), AAGguaaaau (SEQ ID NO: 122), GGGguaagua (SEQ ID NO: 2251), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 252), GACgugaguc (SEQ ID NO: 3134), UAUguaugcu (SEQ ID NO: 3135), AAGguacugu (SEQ ID NO: 199), CAGgugaacu (SEQ ID NO: 3136), CACguaaaug (SEQ ID NO: 3137), AAGgugugau (SEQ ID NO: 3138), GAAguauuug (SEQ ID NO: 3139), AAGgucugug (SEQ ID NO: 3140), AAGguggagg (SEQ ID NO: 3141), AAGguauaug (SEQ ID NO: 244), CAGguucuua (SEQ ID NO: 1477), AGGguaacca (SEQ ID NO: 730), CAGgugucac (SEQ ID NO: 1423), AAAguucugu (SEQ ID NO: 3142), UUGgugaguu (SEQ ID NO: 3007), CAAgugaguc (SEQ ID NO: 1067), UAGguagguc (SEQ ID NO: 2525), GCGgugagcu (SEQ ID NO: 2180), AUUgugagga (SEQ ID NO: 3143), CAGgugcaca (SEQ ID NO: 1361), CAGguuggaa (SEQ ID NO: 3144), CUGgucacuu (SEQ ID NO: 3145), GGAguaagug (SEQ ID NO: 2214), GAGgugggcu (SEQ ID NO: 2059), AAGguacuug (SEQ ID NO: 201), AGGguaggau (SEQ ID NO: 3146), AAUgugugguu (SEQ ID NO: 3147), ACAguuaagu (SEQ ID NO: 568), GAGgugugug (SEQ ID NO: 2078), AAGgcgggcu (SEQ ID NO: 3148), AUAgcaagua (SEQ ID NO: 3149), AAGguuguua (SEQ ID NO: 454), CAAgcaaggc (SEQ ID NO: 3150), GUGguaauua (SEQ ID NO: 3151), UCUguucagu (SEQ ID NO: 3152), AGGguaggcc (SEQ ID NO: 754), AAGguaucau (SEQ ID NO: 3153), UAGguaccuu (SEQ ID NO: 2509), AAGguaugac (SEQ ID NO: 254), GGAguaggua (SEQ ID NO: 2219), UAAguuggca (SEQ ID NO: 3154), AGUgugaggc (SEQ ID NO: 3155), GAGguuugug (SEQ ID NO: 3156), UGGgucugcu (SEQ ID NO: 3157), CAGgugaucc (SEQ ID NO: 1350), CAGgucagug (SEQ ID NO: 1283), AAGguaaggg (SEQ ID NO: 151), CAGgugcagu (SEQ ID NO: 3158), GAGgugggguc (SEQ ID NO: 2064), GCUgugagug (SEQ ID NO: 2206), AAGguggagu (SEQ ID NO: 3159),

GGGgucaguu (SEQ ID NO: 3160), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), GGGguagggu (SEQ ID NO: 3161), AAGgccagca (SEQ ID NO: 3162), CGAguaugcc (SEQ ID NO: 3163), GUGgugagcg (SEQ ID NO: 3164), AAUguaaauu (SEQ ID NO: 481), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375), GGUguaugaa (SEQ ID NO: 3165), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), AAGguaucuc (SEQ ID NO: 250), AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), GAGgugagug (SEQ ID NO: 2026), CAGguguguu (SEQ ID NO: 1443), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004), AGGgcgaguu (SEQ ID NO: 3166), CAGguuuugc (SEQ ID NO: 3167), UUUgugaguu (SEQ ID NO: 3168), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), GAGguccucu (SEQ ID NO: 3169), CCAgcaggua (SEQ ID NO: 3170), GAGguucgcg (SEQ ID NO: 3171), CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), ACUguaagua (SEQ ID NO: 625), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131), CAGgcaaaua (SEQ ID NO: 3172), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346), CAGguuaaau (SEQ ID NO: 3173), UUGguaauaa (SEQ ID NO: 3174), UAUguaggua (SEQ ID NO: 3175), CAGguaguau (SEQ ID NO: 1225), AAGgugugcc (SEQ ID NO: 3176), UGGguaagag (SEQ ID NO: 2834), CAGgcaagca (SEQ ID NO: 3177), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961), AAGgcaggug (SEQ ID NO: 109), ACGguaaaug (SEQ ID NO: 3178), GCUgugagca (SEQ ID NO: 3179), AUGguacaca (SEQ ID NO: 3180), GUAguguguu (SEQ ID NO: 3181), ACUguaagag (SEQ ID NO: 3182), CCCgcagguc (SEQ ID NO: 3183), GAGgugagcc (SEQ ID NO: 2019), GAGgugcugu (SEQ ID NO: 3184), UAAguaugcu (SEQ ID NO: 3185), GAGgccaucu (SEQ ID NO: 3186), UCAgugagug (SEQ ID NO: 2700), CAGgugcuac (SEQ ID NO: 3187), AAUgugggug (SEQ ID NO: 533), GAGgugugaa (SEQ ID NO: 3188), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), GUGgcgcgcg (SEQ ID NO: 3189), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), UAAguggagg (SEQ ID NO: 3190), CAUgugggua (SEQ ID NO: 3191), GAGguagggu (SEQ ID NO: 3192), AAAgugaguu (SEQ ID NO: 61), AGGguucuag (SEQ ID NO: 3193), UGUgugagcu (SEQ ID NO: 3194), AGGgugaauc (SEQ ID NO: 3195), CAGgucaggg (SEQ ID NO: 3196), AAGgucccug (SEQ ID NO: 3197), CUGguagagu (SEQ ID NO: 3198), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), AAAguaaggg (SEQ ID NO: 19), CAAguaugug (SEQ ID NO: 1052), CAGgugcuuu (SEQ ID NO: 3199), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 169), GGGgugcacg (SEQ ID NO: 3200), ACUgugcuac (SEQ ID NO: 3201), CAGguaccua (SEQ ID NO: 3202), CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), AGGguaaucu (SEQ ID NO: 3203), CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), AGGgcacuug (SEQ ID NO: 3204), UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), GAGguaaugc (SEQ ID NO: 3205), CCAgugaguu (SEQ ID NO: 3206), AAAguaugug (SEQ ID NO: 44), CUGgugaauc (SEQ ID NO: 3207), UAUguaugua (SEQ ID NO: 2663), CCUgcaggug (SEQ ID NO: 3208), CAGguaucug (SEQ ID NO: 1245), GAGgugaggu (SEQ ID NO: 3209), CUGguaaaac (SEQ ID NO: 3210), UGUgugugcu (SEQ ID NO: 3211), CAGguuaagu (SEQ ID NO: 3212), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), UAGguauuug (SEQ ID NO: 3213), UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), AGCgugcgug (SEQ ID NO: 3214), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), GGGgugggca (SEQ ID NO: 3215), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CUGguuguua (SEQ ID NO: 3216), CAGguaauag (SEQ ID NO: 3217), UAGgugaguu (SEQ ID NO: 3218), AGAguaaguu (SEQ ID NO: 671), UAGguaaucc

(SEQ ID NO: 3219), CCGgugacug (SEQ ID NO: 3220), GUCgugauua (SEQ ID NO: 3221), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), UAGguaguca (SEQ ID NO: 3222), CUGguaaguc (SEQ ID NO: 3223), AGGgugagcg (SEQ ID NO: 3224), CAGguaugga (SEQ ID NO: 1255), AUUgugacca (SEQ ID NO: 3225), GUUgugggua (SEQ ID NO: 2411), AAGguacaag (SEQ ID NO: 173), CUAgcaagug (SEQ ID NO: 3226), CUGgugagau (SEQ ID NO: 3227), CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), AUGgcucgag (SEQ ID NO: 3228), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), UUGgugugua (SEQ ID NO: 3229), GAGgugucug (SEQ ID NO: 3230), GAGgugggac (SEQ ID NO: 3231), GGGgugggag (SEQ ID NO: 3232), GCAgcgugag (SEQ ID NO: 3233), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGguacaau (SEQ ID NO: 174), CUGguaugag (SEQ ID NO: 3234), AACguaaaau (SEQ ID NO: 3235), GUGguaggga (SEQ ID NO: 2364), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUUguaagca (SEQ ID NO: 3236), AAGguaggga (SEQ ID NO: 223), AUUguaagcc (SEQ ID NO: 3237), AUGguaagcu (SEQ ID NO: 895), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581), CAAguaugga (SEQ ID NO: 3238), AUGguauggc (SEQ ID NO: 936), GAGgucaugc (SEQ ID NO: 3239), CAGguacccu (SEQ ID NO: 1174), ACAgugagac (SEQ ID NO: 3240), CAGgucugau (SEQ ID NO: 3241), GAAguuggguu (SEQ ID NO: 3242), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180), ACAgugagcc (SEQ ID NO: 556), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), GGAguaaggc (SEQ ID NO: 3243), GAGgugugua (SEQ ID NO: 2077), AAGgucauuu (SEQ ID NO: 3244), CAGguagucu (SEQ ID NO: 3245), AUGguaucug (SEQ ID NO: 3246), AAGguaaacu (SEQ ID NO: 125), GAGguaggug (SEQ ID NO: 1938), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AAAguaaagc (SEQ ID NO: 3247), CAGguuugag (SEQ ID NO: 1502), GAGgcgggua (SEQ ID NO: 3248), CGAguacgau (SEQ ID NO: 3249), CAGguuguug (SEQ ID NO: 1495), AAAguauggg (SEQ ID NO: 3250), UAGgcugguc (SEQ ID NO: 3251), AAGguaagga (SEQ ID NO: 149), AAGguuuccu (SEQ ID NO: 458), UUGguaaaac (SEQ ID NO: 3252), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), CAGguucaag (SEQ ID NO: 1465), UGGguuaugu (SEQ ID NO: 3253), GAGgugaguu (SEQ ID NO: 2027), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), GAUguaacca (SEQ ID NO: 3254), AAGgugcggg (SEQ ID NO: 3255), CCGguacgug (SEQ ID NO: 3256), GAUgugagaa (SEQ ID NO: 3257), GUGgcgguga (SEQ ID NO: 3258), CAGguauuag (SEQ ID NO: 3259), GAGguuggga (SEQ ID NO: 3260), AAGgcuagua (SEQ ID NO: 3261), AAGgugggcg (SEQ ID NO: 381), CAGgcaggga (SEQ ID NO: 3262), AAUguuaguu (SEQ ID NO: 3263), GAGguaaagg (SEQ ID NO: 3264), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CAGgccggcg (SEQ ID NO: 3265), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), AAAguaaggu (SEQ ID NO: 20), UAAguacuug (SEQ ID NO: 3266), AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), UCGguagggg (SEQ ID NO: 3267), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), AGUguaagca (SEQ ID NO: 817), CCCgugagau (SEQ ID NO: 3268), GUGguuguuu (SEQ ID NO: 3269), CAGguuugcc (SEQ ID NO: 1504), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), UAAguaagug (SEQ ID NO: 2424), GAGguaagac (SEQ ID NO: 3270), GAUguagguc (SEQ ID NO: 3271), CAAguaggug (SEQ ID NO: 1043), AUAguaaaua (SEQ ID NO: 845), GAGguuggggg (SEQ ID NO: 3272), GAGgcgagua (SEQ ID NO: 3273), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), CAAgugagug (SEQ

ID NO: 1068), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), CCAgcguaau (SEQ ID NO: 3274), ACGgugaggu (SEQ ID NO: 3275), GGGguauauu (SEQ ID NO: 3276), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), AAGgugcgug (SEQ ID NO: 364), UAUguaaauu (SEQ ID NO: 3277), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), ACGguacuua (SEQ ID NO: 3278), GAGgucagca (SEQ ID NO: 3279), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431), GGGgucagac (SEQ ID NO: 3280), AAUgugugag (SEQ ID NO: 3281), UCCgucagua (SEQ ID NO: 3282), CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CCAguuagug (SEQ ID NO: 3283), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), AGGgugcaug (SEQ ID NO: 3284), GGGguaggau (SEQ ID NO: 3285), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), GAGguguucg (SEQ ID NO: 3286), UUGgcaagaa (SEQ ID NO: 3287), UCCguaagua (SEQ ID NO: 3288), CAGguguaag (SEQ ID NO: 3289), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), GAGguguuuu (SEQ ID NO: 3290), GAGgugagca (SEQ ID NO: 2018), GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), AAGguacguu (SEQ ID NO: 193), CAGguccagu (SEQ ID NO: 1291), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), GUAgugagcu (SEQ ID NO: 3291), CAGgugaaaa (SEQ ID NO: 3292), AGGguacagg (SEQ ID NO: 3293), AAGguaacgc (SEQ ID NO: 3294), AAGguauacc (SEQ ID NO: 3295), CCUgugagau (SEQ ID NO: 3296), GGGguacgug (SEQ ID NO: 3297), GAGguauggu (SEQ ID NO: 1964), UAGguauuau (SEQ ID NO: 2557), GAAguaggag (SEQ ID NO: 3298), UCGguaaggg (SEQ ID NO: 3299), CCGguaagcg (SEQ ID NO: 3300), GAAguaauua (SEQ ID NO: 1823), CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279), AUGguaaguc (SEQ ID NO: 899), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340), CCAguuuuug (SEQ ID NO: 3301), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGgugcugu (SEQ ID NO: 3302), AAAguacacc (SEQ ID NO: 3303), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), UCAguaaguc (SEQ ID NO: 2690), GAAguacgug (SEQ ID NO: 3304), CAGgugacaa (SEQ ID NO: 1323), UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGUguagggg (SEQ ID NO: 3305), GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), UUGgugaggc (SEQ ID NO: 3306), AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), CAGguccucc (SEQ ID NO: 3307), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), AUGgucugua (SEQ ID NO: 3308), CAUgcaggug (SEQ ID NO: 3309), CUGguacacc (SEQ ID NO: 3310), CAGguccuua (SEQ ID NO: 3311), CAAguaaucu (SEQ ID NO: 1031), AUGgcagccu (SEQ ID NO: 3312), AAGgucagaa (SEQ ID NO: 282), AACgugaggc (SEQ ID NO: 3313), CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), ACGguccagg (SEQ ID NO: 3314), UCUguacaua (SEQ ID NO: 3315), GAGgugauua (SEQ ID NO: 3316), ACGguaaaua (SEQ ID NO: 3317), AUGguaacug (SEQ ID NO: 3318), CAGgcgcguu (SEQ ID NO: 3319), CAGguauaga (SEQ ID NO: 1235), AAGguuuguu (SEQ ID NO: 3320), CAGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CAGguuagga (SEQ ID NO: 3321), AUGgugacug (SEQ ID NO: 3322), UUGguauccc (SEQ ID NO: 3323), CUUguaggac (SEQ ID NO: 3324), AAAguguguu (SEQ ID NO: 69), CAGguuucuu (SEQ ID NO: 1500), GGGguauggc (SEQ ID NO: 3325), GGGguaggac (SEQ ID NO: 3326), ACUguaaguc (SEQ ID NO: 626), AUCguaagcu (SEQ ID NO: 3327), UAGguucccc (SEQ ID NO: 2636), GGUgugagca (SEQ ID NO: 3328), CUGguuggua (SEQ ID NO: 3329), GGGguuaggg (SEQ ID NO: 3330), UGAguaagaa (SEQ ID NO: 3331), GAGguauucc (SEQ ID NO: 1969), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), CAGgcucgug (SEQ ID NO: 3332), UAGguagagu (SEQ ID NO: 3333), UAGgugcccu (SEQ ID NO: 3334), AAAgugagua (SEQ ID

NO: 58), GAGguucaua (SEQ ID NO: 2094), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), ACCgugugua (SEQ ID NO: 3335), UAUguaguau (SEQ ID NO: 3336), UGGguaauag (SEQ ID NO: 3337), CAGgucugaa (SEQ ID NO: 3338), AAAguauaaa (SEQ ID NO: 3339), GUGgugaguc (SEQ ID NO: 3340), AGUgugauua (SEQ ID NO: 3341), UUGgugugug (SEQ ID NO: 3020), CAGgugaugg (SEQ ID NO: 1353), GCUgugagua (SEQ ID NO: 2204), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), AAGguacagu (SEQ ID NO: 178), GAAguuguag (SEQ ID NO: 3342), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), GGUguuaaua (SEQ ID NO: 3343), CAGguauuua (SEQ ID NO: 1268), CAAguacucg (SEQ ID NO: 3344), CAAguaagaa (SEQ ID NO: 1022), AAGguaccuu (SEQ ID NO: 188), ACGgugaggg (SEQ ID NO: 3345), UGAgcaggca (SEQ ID NO: 3346), GGGgugaccg (SEQ ID NO: 3347), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), CGGguuugug (SEQ ID NO: 3348), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), GUGguaugga (SEQ ID NO: 3349), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651), UCUgugagua (SEQ ID NO: 2760), AAGgcgggaa (SEQ ID NO: 3350), CAGguaugcg (SEQ ID NO: 1253), AGGguaaaac (SEQ ID NO: 3351), AAGgugacug (SEQ ID NO: 333), AGGguauguu (SEQ ID NO: 3352), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263), CAGgucucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgcaugua (SEQ ID NO: 3353), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), AAGgucaugc (SEQ ID NO: 3354), CAGguacaca (SEQ ID NO: 1163), GAUguacguu (SEQ ID NO: 3355), ACAguacgug (SEQ ID NO: 3356), ACGguaccca (SEQ ID NO: 3357), CAGguagugc (SEQ ID NO: 3358), ACAguaagag (SEQ ID NO: 3359), GGUgcacacc (SEQ ID NO: 3360), GAGguguaac (SEQ ID NO: 3361), AAGgugugua (SEQ ID NO: 403), UAGguacuua (SEQ ID NO: 3362), GCGguacugc (SEQ ID NO: 3363), UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), CAUguaggua (SEQ ID NO: 1529), CAGguaggau (SEQ ID NO: 3364), CAGgucuggc (SEQ ID NO: 3365), GUGguuuuaa (SEQ ID NO: 3366), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), CGAgugagcc (SEQ ID NO: 3367), AAGguauggc (SEQ ID NO: 261), AGUguuguca (SEQ ID NO: 3368), CAGgugauuu (SEQ ID NO: 1358), UAGguaucuc (SEQ ID NO: 2544), UAAguauguu (SEQ ID NO: 3369), AAGguugagc (SEQ ID NO: 3370), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), GGUguaagua (SEQ ID NO: 3371), GGGgugagcu (SEQ ID NO: 2279), CAGguauaau (SEQ ID NO: 3372), GAGguacaaa (SEQ ID NO: 1904), AUGguaccaa (SEQ ID NO: 3373), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UGAgucagaa (SEQ ID NO: 3374), AAGgcaauua (SEQ ID NO: 3375), UUGguaagau (SEQ ID NO: 3376), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165), AGAguuagag (SEQ ID NO: 3377), CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), GAGguauuac (SEQ ID NO: 3378), ACGguacaga (SEQ ID NO: 3379), CAGgucuucc (SEQ ID NO: 1313), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), AGUguaggcu (SEQ ID NO: 3380), AAAguaagcg (SEQ ID NO: 3381), CCUguaagcc (SEQ ID NO: 3382), AGGgugauuu (SEQ ID NO: 3383), UGUguaugaa (SEQ ID NO: 3384), CUGguacaca (SEQ ID NO: 3385), AGGguagaga (SEQ ID NO: 3386), AUAguaagca (SEQ ID NO: 848), AGAguaugua (SEQ ID NO: 3387), UUGgucagca (SEQ ID NO: 3388), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105), AAGguauaua (SEQ ID NO: 242), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), AGGgugcggg (SEQ ID NO: 3389), AUGguaagug (SEQ ID NO: 900), AAAgugauga (SEQ ID NO: 3390), UGCgugagua (SEQ

ID NO: 3391), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521), UAAgugagug (SEQ ID NO: 2440), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GAAguaagaa (SEQ ID NO: 1814), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2564), AAGguacaca (SEQ ID NO: 3392), AAGguaggua (SEQ ID NO: 227), UGGguagguu (SEQ ID NO: 2854), ACAgcaagua (SEQ ID NO: 541), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931), UGGgugaguu (SEQ ID NO: 2878), GCGgugagau (SEQ ID NO: 3393), CCUguagguu (SEQ ID NO: 3394), CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), AAGgugauuc (SEQ ID NO: 3395), CAGguagcua (SEQ ID NO: 1208), GUUguaagug (SEQ ID NO: 3396), AUGguaagca (SEQ ID NO: 893), AUAguaggga (SEQ ID NO: 3397), GGGguucgcu (SEQ ID NO: 3398), CCGgucagag (SEQ ID NO: 3399), GUAguaugag (SEQ ID NO: 3400), CGUguaagau (SEQ ID NO: 3401), UGAguaggca (SEQ ID NO: 3402), UCAguaugua (SEQ ID NO: 3403), GAGguaucug (SEQ ID NO: 1954), AGAguauuuu (SEQ ID NO: 3404), AAGguuguag (SEQ ID NO: 3405), AGUguaaguu (SEQ ID NO: 821), CGGguaaguu (SEQ ID NO: 1626), UCGgugcgga (SEQ ID NO: 3406), UAGguaagua (SEQ ID NO: 2491), GAAguuagau (SEQ ID NO: 3407), GCUgugagac (SEQ ID NO: 3408), CAGgcaggua (SEQ ID NO: 3409), CAGguagggg (SEQ ID NO: 1218), UAAguuaaga (SEQ ID NO: 3410), AUGguggguu (SEQ ID NO: 970), UAGguaaguu (SEQ ID NO: 2494), CUGguaaauu (SEQ ID NO: 1690), CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), GAGgcaggca (SEQ ID NO: 3411), CAUguaagug (SEQ ID NO: 1523), AAGgugccua (SEQ ID NO: 3412), UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977), AAGguaaaca (SEQ ID NO: 123), CGGgugugag (SEQ ID NO: 3413), GGGgugugag (SEQ ID NO: 3414), UCCguggguc (SEQ ID NO: 3415), ACGguaaauc (SEQ ID NO: 3416), UCAguaggua (SEQ ID NO: 3417), CAGgucagcc (SEQ ID NO: 1278), CAGgcggugg (SEQ ID NO: 3418), CGAguaagcu (SEQ ID NO: 3419), CCCgugagca (SEQ ID NO: 3420), AAAguaauga (SEQ ID NO: 3421), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CGGguaacca (SEQ ID NO: 3422), CAGgucgcac (SEQ ID NO: 3423), GAGguaggcc (SEQ ID NO: 3424), UAGgugagcc (SEQ ID NO: 2591), UAGguaggca (SEQ ID NO: 3425), GCGgugcgug (SEQ ID NO: 3426), AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GAGgucacac (SEQ ID NO: 3427), CAGguaggcc (SEQ ID NO: 3428), CAAgugcuga (SEQ ID NO: 3429), GUCgucuuca (SEQ ID NO: 3430), CAUguaagaa (SEQ ID NO: 1518), GUAguaagga (SEQ ID NO: 3431), UAGguuugua (SEQ ID NO: 2643), CAAguuagag (SEQ ID NO: 3432), AAGguagagu (SEQ ID NO: 208), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAAguaggua (SEQ ID NO: 37), ACAgugaauc (SEQ ID NO: 3433), CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436), CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), AAGguaguau (SEQ ID NO: 3434), ACUgucaguc (SEQ ID NO: 3435), UCUgcagccu (SEQ ID NO: 3436), CGAguaagug (SEQ ID NO: 3437), AGAguaauua (SEQ ID NO: 3438), AGUgugagug (SEQ ID NO: 837), CCGgugagcg (SEQ ID NO: 3439), AAGguaaccu (SEQ ID NO: 3440), AAGguugugg (SEQ ID NO: 3441), AAGgcauggg (SEQ ID NO: 3442), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), ACGguaaggu (SEQ ID NO: 3443), GGGgugagca (SEQ ID NO: 3444), GAGguugcuu (SEQ ID NO: 3445), AAGguaucgc (SEQ ID NO: 3446), CCGguaaagg (SEQ ID NO: 3447), AAAguuaaug (SEQ ID NO: 3448), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), ACCguaauua (SEQ ID NO: 3449), GGGguaagga (SEQ ID NO: 2249), CCGguaacgc (SEQ ID NO: 3450), CAGgucagaa (SEQ ID NO: 1275), AAGguacuga (SEQ ID NO: 197),

GAGgugacca (SEQ ID NO: 2010), GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), AAGguacagg (SEQ ID NO: 177), AUGguaauua (SEQ ID NO: 3451), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335), AAGgugacuc (SEQ ID NO: 3452), AUAguaagua (SEQ ID NO: 849), GAGguaaacc (SEQ ID NO: 1869), CAGgugggau (SEQ ID NO: 1405), CAGgugagaa (SEQ ID NO: 1333), AGGguaaaaa (SEQ ID NO: 3453), GAGgugugac (SEQ ID NO: 3454), CACguaagcu (SEQ ID NO: 3455), CAGguccccc (SEQ ID NO: 3456), CAGgucaggu (SEQ ID NO: 3457), CGGguaaguc (SEQ ID NO: 3458), ACGguauggg (SEQ ID NO: 3459), GAUguaaguu (SEQ ID NO: 2123), CAAguaauau (SEQ ID NO: 3460), CAGguuggggg (SEQ ID NO: 3461), CCUgugcugg (SEQ ID NO: 3462), AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AGGguagagg (SEQ ID NO: 3463), AAGgugggguu (SEQ ID NO: 386), CAGgugugaa (SEQ ID NO: 1430), UUGguaugug (SEQ ID NO: 2988), UUGguaucuc (SEQ ID NO: 2985), GGGgugagug (SEQ ID NO: 2284), CUGgugugug (SEQ ID NO: 1779), AGGguagggc (SEQ ID NO: 3464), GUGgugagua (SEQ ID NO: 3465), CAGguaugua (SEQ ID NO: 1258), AAGguacauu (SEQ ID NO: 181), UUAguaagug (SEQ ID NO: 2934), AAUguauauc (SEQ ID NO: 3466), CUUguaagua (SEQ ID NO: 1793), GAGguuagua (SEQ ID NO: 2087), CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaaugu (SEQ ID NO: 1155), AGGgugaggc (SEQ ID NO: 3467), CAGguauuuc (SEQ ID NO: 1269), CAGgucugga (SEQ ID NO: 1307), GGGgugugcu (SEQ ID NO: 3468), UAGgugagug (SEQ ID NO: 2598), AAUguaaccu (SEQ ID NO: 3469), UAAgugaguc (SEQ ID NO: 2439), CAGgugcacu (SEQ ID NO: 3470), ACGguaagua (SEQ ID NO: 579), GAGguauccu (SEQ ID NO: 3471), UCUguaaguc (SEQ ID NO: 2745), CAGguauuca (SEQ ID NO: 1263), UGUguaagug (SEQ ID NO: 3472), CCAgcaaggc (SEQ ID NO: 3473), GAGgugaagg (SEQ ID NO: 2006), AAUgugggggu (SEQ ID NO: 3474), UCGgugcgug (SEQ ID NO: 3475), UUGguaaggc (SEQ ID NO: 3476), GAGguaagug (SEQ ID NO: 3477), AAAguaagau (SEQ ID NO: 14), UAGgucuuuu (SEQ ID NO: 3478), GAGgucugau (SEQ ID NO: 3479), CCAguuagag (SEQ ID NO: 3480), UGGgugaaaa (SEQ ID NO: 3481), AGAguaagau (SEQ ID NO: 662), CAGguaauug (SEQ ID NO: 1158), CAGgccgguc (SEQ ID NO: 3482), CCGguaagag (SEQ ID NO: 3483), GAGgugagcu (SEQ ID NO: 2021), CUGguaagac (SEQ ID NO: 3484), CAGgugagau (SEQ ID NO: 1336), CUGguuuguu (SEQ ID NO: 3485), UGGguaggua (SEQ ID NO: 3486), CAGguuagug (SEQ ID NO: 1457), CAGguguucg (SEQ ID NO: 3487), CGGguagguc (SEQ ID NO: 3488), GUGguacaua (SEQ ID NO: 3489), AAGguacuaa (SEQ ID NO: 194), GAUgugagua (SEQ ID NO: 3490), UGUguaagac (SEQ ID NO: 2904), GAGguagccg (SEQ ID NO: 3491), UAGgugaucu (SEQ ID NO: 3492), CAGguacgug (SEQ ID NO: 1185), CUUgucaguc (SEQ ID NO: 3493), GAGguaucac (SEQ ID NO: 3494), GAGguaauga (SEQ ID NO: 3495), AAGguaacac (SEQ ID NO: 3496), CAGguaaagc (SEQ ID NO: 1123), AAGgcaagua (SEQ ID NO: 3497), CGCgugagcc (SEQ ID NO: 3498), AGUgugcguu (SEQ ID NO: 3499), GAUguaagca (SEQ ID NO: 2118), AAGguaauag (SEQ ID NO: 159), GGAgcaguug (SEQ ID NO: 3500), AGCguaagau (SEQ ID NO: 3501), AAGgucaggc (SEQ ID NO: 290), GAGguauuca (SEQ ID NO: 3502), AAUguaaagu (SEQ ID NO: 3503), CAGguaacaa (SEQ ID NO: 3504), UCGguaggug (SEQ ID NO: 3505), AAAguaaguc (SEQ ID NO: 22), CGGgugcagu (SEQ ID NO: 3506), GGUgugugca (SEQ ID NO: 3507), UGAgugagaa (SEQ ID NO: 2794), CACguguaag (SEQ ID NO: 3508), GUGguuggua (SEQ ID NO: 3509), GCAgccuuga (SEQ ID NO: 3510), CGAgugugau (SEQ ID

NO: 3511), CAGguauaua (SEQ ID NO: 3512), UAUguaugug (SEQ ID NO: 2665), CCCgugguca (SEQ ID NO: 3513), AUGguaagac (SEQ ID NO: 890), GAGgugugga (SEQ ID NO: 2074), AGUguauccu (SEQ ID NO: 3514), UGAgugugguc (SEQ ID NO: 3515), UGGguaaucu (SEQ ID NO: 3516), AUGgcagguu (SEQ ID NO: 3517), GAGguaagau (SEQ ID NO: 1884), UCAgcagcgu (SEQ ID NO: 3518), AAGgugggau (SEQ ID NO: 378), CGGgugcgcu (SEQ ID NO: 3519), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), AGCgugguaa (SEQ ID NO: 3520), AAUgugaaug (SEQ ID NO: 3521), UCGgugagac (SEQ ID NO: 3522), UAGguaaagc (SEQ ID NO: 3523), CUGguaaaag (SEQ ID NO: 3524), CCGgugcgga (SEQ ID NO: 3525), CAGguacuca (SEQ ID NO: 3526), CAGguagcaa (SEQ ID NO: 1203), GAAguugagu (SEQ ID NO: 3527), GAGguggagg (SEQ ID NO: 2052), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), UAGguaugcu (SEQ ID NO: 3528), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CGUguaagcc (SEQ ID NO: 3529), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), UCGgcaaggc (SEQ ID NO: 3530), GAGguucucg (SEQ ID NO: 3531), GAGgugggcg (SEQ ID NO: 2058), AAGgcaugug (SEQ ID NO: 3532), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), UAAgucauuu (SEQ ID NO: 3533), CAUguaauua (SEQ ID NO: 1525), AAUguaaaga (SEQ ID NO: 3534), UAGgugcuca (SEQ ID NO: 3535), AAGguaaugg (SEQ ID NO: 166), GAGguacuga (SEQ ID NO: 3536), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841), UGGguaaaaa (SEQ ID NO: 3537), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), UACgugaguu (SEQ ID NO: 3538), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), CGGgugagga (SEQ ID NO: 3539), UGGgugagag (SEQ ID NO: 2869), GGUguaagcu (SEQ ID NO: 3540), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CCAgcuaagu (SEQ ID NO: 3541), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), GAGguuagac (SEQ ID NO: 2084), GAGguaccuc (SEQ ID NO: 3542), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), GAGguuagga (SEQ ID NO: 3543), CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), UGCgugugua (SEQ ID NO: 3544), CCAguaacca (SEQ ID NO: 3545), AGGgucuguc (SEQ ID NO: 3546), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), CAGguaaccu (SEQ ID NO: 3547), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), UAGguucgug (SEQ ID NO: 3548), AAAguuagua (SEQ ID NO: 3549), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816), AAGgcacagu (SEQ ID NO: 3550), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), CUUgcauggg (SEQ ID NO: 3551), GCGgugagua (SEQ ID NO: 3552), GGGguaagcg (SEQ ID NO: 3553), GCCguaagaa (SEQ ID NO: 3554), GAGgucggga (SEQ ID NO: 3555), UUGguauugu (SEQ ID NO: 2990), AGUgugagac (SEQ ID NO: 3556), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), AGAguaaggu (SEQ ID NO: 668), CCGgugggguc (SEQ ID NO: 3557), CAGguauucu (SEQ ID NO: 1264), UGGguaacgu (SEQ ID NO: 3558), UUGgugagag (SEQ ID NO: 3559), UAGguacccu (SEQ ID NO: 3560), GGGgugcguc (SEQ ID NO: 3561), AAGgcaggag (SEQ ID NO: 3562), ACGguacauu (SEQ ID NO: 3563), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946), CAGguauggg (SEQ ID NO: 1256), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), AUGguauacu (SEQ ID NO: 3564), AGUgugagcc (SEQ ID NO: 833), ACAguaacga (SEQ ID NO: 3565), CUGguaccca (SEQ ID NO: 3566), CAGguaaccc (SEQ ID NO: 3567), GGAguaagua (SEQ ID NO: 3568), GAGgugggug (SEQ ID NO: 2065), ACUguauguc (SEQ ID NO: 3569), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), CUGguaaugu (SEQ ID NO: 3570), AAGguaucag (SEQ ID NO: 247), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370), AGUgucagug (SEQ ID NO: 3571), AAGguaggag (SEQ ID NO: 218),

GGAguaugug (SEQ ID NO: 3572), UUGguauuuu (SEQ ID NO: 2992), CCUguuguga (SEQ ID NO: 3573), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), CAGguaagca (SEQ ID NO: 3574), CAGgucacag (SEQ ID NO: 3575), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), UAGguuugcg (SEQ ID NO: 3576), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697), ACGguuguau (SEQ ID NO: 3577), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGgugaauu (SEQ ID NO: 329), GGGguuaguu (SEQ ID NO: 3578), ACGguaaggc (SEQ ID NO: 3579), CAGguuuaag (SEQ ID NO: 1496), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), GGGgugagag (SEQ ID NO: 3580), UGGgugggguu (SEQ ID NO: 2886), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826), CAGgcaggcc (SEQ ID NO: 3581), CACgugcagg (SEQ ID NO: 3582), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), CAAguaagug (SEQ ID NO: 1028), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), GCGguauaau (SEQ ID NO: 3583), UAGguaaagu (SEQ ID NO: 3584), UAGguggauu (SEQ ID NO: 3585), GAGgucugga (SEQ ID NO: 3586), UCGgucaguu (SEQ ID NO: 3587), UGGguaacug (SEQ ID NO: 3588), AAGguuugau (SEQ ID NO: 3589), UGUgcuggug (SEQ ID NO: 3590), UGUguaccuc (SEQ ID NO: 3591), UGGguacagu (SEQ ID NO: 2849), AUCgucagcg (SEQ ID NO: 3592), CAGgucuugg (SEQ ID NO: 3593), GAAguuggua (SEQ ID NO: 3594), GAAguaaaga (SEQ ID NO: 3595), UUGguaagcu (SEQ ID NO: 2959), UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), AGGguaucau (SEQ ID NO: 3596), CAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1118), ACGguaauuu (SEQ ID NO: 583), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315), UGGguuguuu (SEQ ID NO: 3597), GGGguaggug (SEQ ID NO: 2259), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), AGCgugagau (SEQ ID NO: 3598), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), AGGguagaug (SEQ ID NO: 3599), UGGguguguc (SEQ ID NO: 2888), AUCgcgugag (SEQ ID NO: 3600), AGGguaagcc (SEQ ID NO: 3601), AGGguagcag (SEQ ID NO: 3602), UUCguuuccg (SEQ ID NO: 3603), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837), CAGguauggc (SEQ ID NO: 3604), UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), AAGguagaga (SEQ ID NO: 3605), ACGguaauaa (SEQ ID NO: 3606), CUGguacggu (SEQ ID NO: 3607), GAGgucacag (SEQ ID NO: 3608), UAUguaaguu (SEQ ID NO: 2656), CUGguacgcc (SEQ ID NO: 3609), CAAguaagau (SEQ ID NO: 1024), CUAgugagua (SEQ ID NO: 1673), CCGguaaccg (SEQ ID NO: 3610), CUUguaaguc (SEQ ID NO: 3611), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), ACCguaugua (SEQ ID NO: 3612), GUAguaagug (SEQ ID NO: 2324), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), CGGguacuuu (SEQ ID NO: 3613), UGGguaaaua (SEQ ID NO: 2825), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AAGguagguu (SEQ ID NO: 230), AAGguaugcg (SEQ ID NO: 3614), CCUguaggcu (SEQ ID NO: 3615), ACAguagaaa (SEQ ID NO: 3616), CCGguuagua (SEQ ID NO: 3617), CGGguaggcg (SEQ ID NO: 3618), GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GAGgugaguc (SEQ ID NO: 3619), CUGguagccu (SEQ ID NO: 3620), CAUguaugua (SEQ ID NO: 1533), GAAguaacuu (SEQ ID NO: 3621), GAAguaagau (SEQ ID NO: 3622), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguaauca (SEQ ID NO: 161), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), GUAguucuau (SEQ ID NO: 3623), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), GAGguacaug (SEQ ID NO: 3624), UGGguaaggc (SEQ ID NO: 3625), CAGguacgcc (SEQ ID NO: 1182), CCAguuacgc (SEQ ID NO: 3626), ACUgugguga (SEQ ID NO: 3627), GAGguaaguc (SEQ ID

NO: 1894), AUUguaggug (SEQ ID NO: 3628), ACCgucagug (SEQ ID NO: 3629), AAUgugaggg (SEQ ID NO: 3630), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), UGGguguggu (SEQ ID NO: 3631), AAGguuggga (SEQ ID NO: 445), AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), UCCgugagug (SEQ ID NO: 3632), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), CAGgcaagcu (SEQ ID NO: 3633), UAGguauauu (SEQ ID NO: 2541), AAAguagcag (SEQ ID NO: 3634), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), AAGgugggca (SEQ ID NO: 379), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), CUUgucagug (SEQ ID NO: 3635), UAGgugcgcu (SEQ ID NO: 3636), GAGgcaaauu (SEQ ID NO: 3637), AGGguaccuc (SEQ ID NO: 3638), CAAgugcgua (SEQ ID NO: 3639), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), GUGguaaaua (SEQ ID NO: 3640), GAUguaagcg (SEQ ID NO: 3641), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130), CCUguacggc (SEQ ID NO: 3642), UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguccaua (SEQ ID NO: 3643), GAGgugaaaa (SEQ ID NO: 2003), AAAguacuga (SEQ ID NO: 3644), UUGguaagcg (SEQ ID NO: 3645), CAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3646), UUUgcagguu (SEQ ID NO: 3647), CAGguuuaua (SEQ ID NO: 3648), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), CAGgugguug (SEQ ID NO: 1419), GUAguaaguu (SEQ ID NO: 3649), CAGguaauac (SEQ ID NO: 3650), CAGgcaaggc (SEQ ID NO: 3651), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 171), UUUguccgug (SEQ ID NO: 3652), GAGguagguu (SEQ ID NO: 1939), ACCgugagug (SEQ ID NO: 3653), CAAguaagcu (SEQ ID NO: 3654), ACAgugagua (SEQ ID NO: 560), UUGgugagau (SEQ ID NO: 3000), AAGguagucu (SEQ ID NO: 233), CAGguaaagg (SEQ ID NO: 3655), GGGguaugga (SEQ ID NO: 2264), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), GUGguaagag (SEQ ID NO: 2344), AGUgugaguu (SEQ ID NO: 838), AAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3656), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGUguacgug (SEQ ID NO: 3657), AGGgugcgua (SEQ ID NO: 3658), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), CGAguuauga (SEQ ID NO: 3659), CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), UUGgugaaga (SEQ ID NO: 3660), AGGguaaugg (SEQ ID NO: 3661), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AGUgugaguc (SEQ ID NO: 836), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguaacgc (SEQ ID NO: 3662), CUGguacacu (SEQ ID NO: 3663), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CAGguacuug (SEQ ID NO: 3664), CACguaagua (SEQ ID NO: 3665), GUGgugcggc (SEQ ID NO: 3666), GAGgucaguu (SEQ ID NO: 3667), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AAGgugugug (SEQ ID NO: 405), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423), AAGguagcug (SEQ ID NO: 215), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GUUguaggua (SEQ ID NO: 3668), UGGguacaag (SEQ ID NO: 3669), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886), AUGgcaagua (SEQ ID NO: 3670), AAGguauauu (SEQ ID NO: 245), GCGgugagag (SEQ ID NO: 3671), AAGgugcuuc (SEQ ID NO: 3672), UAGguacauc (SEQ ID NO: 3673), ACUgugguaa (SEQ ID NO: 3674), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaugca (SEQ ID NO: 3675), AGGguaguuc (SEQ ID NO: 3676), CAGguauccu (SEQ ID NO: 1241), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), CAGguuggga (SEQ ID NO: 3677), CAGguggaua (SEQ ID NO: 3678), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GAGguaggau (SEQ ID NO: 3679), GGGguuugug (SEQ ID NO: 3680), UAGguaauug (SEQ ID NO: 3681), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), ACGguaagaa

(SEQ ID NO: 3682), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), UCCguaagug (SEQ ID NO: 2710), UCGguacagg (SEQ ID NO: 3683), CAAguaagcg (SEQ ID NO: 3684), AAGguccgcg (SEQ ID NO: 3685), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), CAGgugaaug (SEQ ID NO: 3686), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), UCUguauguc (SEQ ID NO: 3687), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876), UCGguuagua (SEQ ID NO: 3688), GAUguaugca (SEQ ID NO: 3689), GAGguuggug (SEQ ID NO: 3690), GAGgugggggc (SEQ ID NO: 2061), UGGgucaguc (SEQ ID NO: 3691), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161), CAGguugcuu (SEQ ID NO: 3692), AGGguagagu (SEQ ID NO: 3693), UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), CGCguaugua (SEQ ID NO: 3694), GAGguauuaa (SEQ ID NO: 3695), CAGguaaacu (SEQ ID NO: 3696), AAAguaaguu (SEQ ID NO: 24), GGGgucuggc (SEQ ID NO: 3697), GCUgugggggu (SEQ ID NO: 3698), UUGguaaguc (SEQ ID NO: 3699), AAGguagaag (SEQ ID NO: 3700), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524), AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143), AUGgugagga (SEQ ID NO: 3701), AAGguacuuc (SEQ ID NO: 200), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), CCGguacagc (SEQ ID NO: 3702), GCGgugcgga (SEQ ID NO: 3703), CAGguacaua (SEQ ID NO: 1168), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), AACguagguu (SEQ ID NO: 3704), AUGgugugug (SEQ ID NO: 975), UUGguacuau (SEQ ID NO: 3705), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300), CAGgcauggg (SEQ ID NO: 3706), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), CAGgugggcg (SEQ ID NO: 3707), CACgugagga (SEQ ID NO: 3708), AAGgugguuc (SEQ ID NO: 392), UGGgcauucu (SEQ ID NO: 3709), AUGguaagcc (SEQ ID NO: 894), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGAguacgua (SEQ ID NO: 3710), AAGguaggca (SEQ ID NO: 220), AAGguauuca (SEQ ID NO: 3711), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), GAGguauuua (SEQ ID NO: 1972), GAGgucuaca (SEQ ID NO: 3712), GUUguagguc (SEQ ID NO: 3713), CAGguacucg (SEQ ID NO: 3714), GUCguauguu (SEQ ID NO: 3715), AAGguacuuu (SEQ ID NO: 202), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGUguuggua (SEQ ID NO: 3716), AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAGguagauu (SEQ ID NO: 3717), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), GAGgccccag (SEQ ID NO: 3718), AUGgucaguu (SEQ ID NO: 3719), UCUguaagga (SEQ ID NO: 3720), CAGgucgggc (SEQ ID NO: 3721), CAGguaagcc (SEQ ID NO: 1142), UAGgucagug (SEQ ID NO: 2569), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), CUGguacuuc (SEQ ID NO: 3722), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), UGGguccgua (SEQ ID NO: 3723), GAGguugugc (SEQ ID NO: 3724), CAGgugcgcg (SEQ ID NO: 1377), AAAguauggc (SEQ ID NO: 3725), UGAguacgua (SEQ ID NO: 2779), CUGguacgga (SEQ ID NO: 3726), CAAgugaccu (SEQ ID NO: 3727), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgucugca (SEQ ID NO: 3728), AAAguuugua (SEQ ID NO: 75), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), GAUguaagcc (SEQ ID NO: 2119), CAAguaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAGgugugug (SEQ ID NO: 1442), UGGgugaggg (SEQ ID NO: 2874), AAGgugaccu (SEQ ID NO: 3729), UAGgugugag (SEQ ID NO: 2621), CAGgcagguc (SEQ ID NO: 3730), UCAguaaguu (SEQ ID NO: 2692), UCAgcaguga (SEQ ID NO: 3731), AAGguaccac (SEQ ID NO: 3732), UAAguaggug (SEQ ID NO: 3733), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135), AAAguaagag (SEQ ID NO: 13), AAGguagaua (SEQ ID NO: 209), AAGgcaaggg (SEQ ID NO: 99),

CAGgugucgg (SEQ ID NO: 3734), CAGguggcua (SEQ ID NO: 3735), GAGguugcca (SEQ ID NO: 3736), CAGgccgugg (SEQ ID NO: 3737), UUGguauaug (SEQ ID NO: 3738), GAGguugagu (SEQ ID NO: 3739), GAGguagguc (SEQ ID NO: 3740), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), UAGguccuuc (SEQ ID NO: 3741), GAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3742), GAGguaacau (SEQ ID NO: 3743), CAGguauauc (SEQ ID NO: 1236), UCGguugguu (SEQ ID NO: 3744), CAGgugaacc (SEQ ID NO: 3745), CAGgucuuuu (SEQ ID NO: 3746), CAGgcauggc (SEQ ID NO: 3747), AAAguacuug (SEQ ID NO: 32), CAGgugauuc (SEQ ID NO: 1356), UUGguagguu (SEQ ID NO: 3748), UAUgugagca (SEQ ID NO: 3749), CAGgugagcg (SEQ ID NO: 1339), AAUguaauaa (SEQ ID NO: 3750), AAAguaaggc (SEQ ID NO: 3751), UAGguuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), GAGguaaguu (SEQ ID NO: 3752), AAGguagccg (SEQ ID NO: 3753), CAGguggugc (SEQ ID NO: 3754), UGAgucaguu (SEQ ID NO: 3755), CUGguaggcc (SEQ ID NO: 3756), CAAguaagga (SEQ ID NO: 3757), CGGguaaggc (SEQ ID NO: 3758), AAGgcgagga (SEQ ID NO: 3759), CAGguaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGguaagga (SEQ ID NO: 1143), CCUgugagug (SEQ ID NO: 1610), AAGguaaaug (SEQ ID NO: 132), CCGguaauua (SEQ ID NO: 3760), CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), AAGgugguca (SEQ ID NO: 3761), CAGguaccuc (SEQ ID NO: 1177), AUCguaagua (SEQ ID NO: 3762), CCGguacaua (SEQ ID NO: 3763), GCGgugagug (SEQ ID NO: 3764), GAGgugguau (SEQ ID NO: 2067), CUGgugugga (SEQ ID NO: 3765), GAGguaauuc (SEQ ID NO: 3766), CAAguacgua (SEQ ID NO: 3767), UCUguaagug (SEQ ID NO: 2746), AAUguaagug (SEQ ID NO: 491), AGGgucuguu (SEQ ID NO: 783), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738), AAGgcaagag (SEQ ID NO: 95), CAGguggguu (SEQ ID NO: 1416), UAGguuagga (SEQ ID NO: 3768), UGAguaagcu (SEQ ID NO: 2769), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661), AUGgcaggug (SEQ ID NO: 3769), UAGgcaagua (SEQ ID NO: 3770), AUGguaggua (SEQ ID NO: 923), GCAgcccgca (SEQ ID NO: 3771), ACGguaaacu (SEQ ID NO: 3772), AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), GUAguagucu (SEQ ID NO: 3773), GUGgcugaaa (SEQ ID NO: 3774), CAGguuaguc (SEQ ID NO: 1456), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753), UCAguaagug (SEQ ID NO: 2691), AAAgugauug (SEQ ID NO: 3775), UAGgucugga (SEQ ID NO: 3776), GAGguguuuc (SEQ ID NO: 3777), AAGguaaauu (SEQ ID NO: 133), CAUguacauc (SEQ ID NO: 3778), AAGguuugaa (SEQ ID NO: 3779), CCAgcaagug (SEQ ID NO: 3780), UAGguaauaa (SEQ ID NO: 3781), GAGgcaagug (SEQ ID NO: 1859), CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAGgucgugg (SEQ ID NO: 3782), GAAguaugcc (SEQ ID NO: 3783), UCGgugcccu (SEQ ID NO: 3784), GAGgucaguc (SEQ ID NO: 3785), CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), UUUgucugua (SEQ ID NO: 3786), CAGguagaua (SEQ ID NO: 3787), UGGguaucag (SEQ ID NO: 3788), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616), AUGgugagau (SEQ ID NO: 3789), CAGguaacac (SEQ ID NO: 3790), CCGguauccu (SEQ ID NO: 3791), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UCAguacauc (SEQ ID NO: 3792), UAGguuugcc (SEQ ID NO: 2642), AUGguaagaa (SEQ ID NO: 889), UUGguaagac (SEQ ID NO: 3793), CCGguuaguc (SEQ ID NO: 3794), GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882), UGGguaaguu (SEQ ID NO: 2844), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCUgugaggg (SEQ ID NO: 1608), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACAguauguc (SEQ ID NO: 3795), CAGguauuaa (SEQ ID NO: 3796), CAGguggauc (SEQ ID NO: 3797), AGAgugcgua (SEQ ID NO: 3798), AAGgugaccg (SEQ ID NO: 3799),

AGAguaggug (SEQ ID NO: 687), ACUguaugua (SEQ ID NO: 3800), UAGgucaauu (SEQ ID NO: 3801), AGUguguaag (SEQ ID NO: 3802), CGGguaccuu (SEQ ID NO: 3803), CUAgugaguu (SEQ ID NO: 3804), CUAguaagug (SEQ ID NO: 1666), CAGguacaac (SEQ ID NO: 3805), UAGgugugug (SEQ ID NO: 2627), CAUguacggc (SEQ ID NO: 3806), AUGgugugag (SEQ ID NO: 3807), AGGguggaag (SEQ ID NO: 3808), CAGgugcgag (SEQ ID NO: 3809), UAGgugcucc (SEQ ID NO: 3810), AAGguggugg (SEQ ID NO: 390), AAGgucuguu (SEQ ID NO: 317), CAGgugggcc (SEQ ID NO: 1407), AAGgucaguc (SEQ ID NO: 294), CAGguuuuua (SEQ ID NO: 3811), AACgugaggu (SEQ ID NO: 3812), CGGguaagag (SEQ ID NO: 3813), UUUgucggua (SEQ ID NO: 3814), UAGguuaagu (SEQ ID NO: 3815), GUGguaagaa (SEQ ID NO: 2342), CAGguauugg (SEQ ID NO: 1266), GCUguaaguu (SEQ ID NO: 2196), CUAguaagua (SEQ ID NO: 1664), UCGguaaaua (SEQ ID NO: 3816), CAGguaacuu (SEQ ID NO: 1137), CCUgugagua (SEQ ID NO: 3817), CAGguuauau (SEQ ID NO: 3818), CUGgugaaca (SEQ ID NO: 3819), AAGguauaaa (SEQ ID NO: 238), GAGguaagca (SEQ ID NO: 1885), AAGgugaagc (SEQ ID NO: 324), CAGgugaguu (SEQ ID NO: 1348), UUUgugagua (SEQ ID NO: 3820), CUUguacgcc (SEQ ID NO: 3821), AGAguaagug (SEQ ID NO: 670), UGGguaggug (SEQ ID NO: 2853), UGAgcccugc (SEQ ID NO: 3822), UGUguaugua (SEQ ID NO: 3823), AAGguagagg (SEQ ID NO: 3824), GAGgugggggg (SEQ ID NO: 2062), UAGguaauuc (SEQ ID NO: 2502), AAGgcauggu (SEQ ID NO: 3825), AGAguaagca (SEQ ID NO: 663), AAGguaggaa (SEQ ID NO: 217), CAAguaagua (SEQ ID NO: 1026), ACUguaauug (SEQ ID NO: 3826), CAGgucugug (SEQ ID NO: 1311), UCGguaccga (SEQ ID NO: 3827), CUGgugagag (SEQ ID NO: 3828), AAGguuugcu (SEQ ID NO: 463), AUGguaccac (SEQ ID NO: 3829), UAAguuaguu (SEQ ID NO: 3830), CAGguaggac (SEQ ID NO: 1213), AGAgugaggc (SEQ ID NO: 3831), CGAgucagua (SEQ ID NO: 3832), CAGgucugag (SEQ ID NO: 1304), GAGguggugg (SEQ ID NO: 3833), ACGguauugg (SEQ ID NO: 3834), GCUgcgagua (SEQ ID NO: 3835), CUGguaagug (SEQ ID NO: 1708), GUGgugagau (SEQ ID NO: 2379), GGGguuugau (SEQ ID NO: 3836), UCUgugagug (SEQ ID NO: 2762), CUUgucagua (SEQ ID NO: 1801), GAGguaaaac (SEQ ID NO: 1866), UCUguaagau (SEQ ID NO: 2741), CCAguaaguu (SEQ ID NO: 1558), CAGguaaagu (SEQ ID NO: 1124), GCGgugagca (SEQ ID NO: 2179), UAAguaagag (SEQ ID NO: 2416), CUGgcaggug (SEQ ID NO: 3837), GAGguaaggg (SEQ ID NO: 1891), UGAguaaguu (SEQ ID NO: 2775), GAGgugagac (SEQ ID NO: 2015), GCUgucuguu (SEQ ID NO: 3838), AAGguaacaa (SEQ ID NO: 134), GAGguaacgg (SEQ ID NO: 3839), CUGguauucu (SEQ ID NO: 3840), CAAguaacug (SEQ ID NO: 1021), AAGgugggggu (SEQ ID NO: 383), UAGguauggc (SEQ ID NO: 2549), CAGguauuuu (SEQ ID NO: 1271), GUGguaaacu (SEQ ID NO: 3841), GAGgucugag (SEQ ID NO: 1998), CUGguaaggu (SEQ ID NO: 1706), CAAguaaguu (SEQ ID NO: 1029), AAGguagacc (SEQ ID NO: 206), GAGgcgagcg (SEQ ID NO: 3842), CUGguaaaua (SEQ ID NO: 1687), UGUguaagcg (SEQ ID NO: 3843), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280), ACAguaugug (SEQ ID NO: 3844), CCGgugggga (SEQ ID NO: 3845), GAGgucagug (SEQ ID NO: 3846), AGGguaaggu (SEQ ID NO: 3847), ACAguaagua (SEQ ID NO: 546), GGUguaaggu (SEQ ID NO: 3848), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), CAGguauucc (SEQ ID NO: 3849), CUGguauaaa (SEQ ID NO: 3850), CCGgucugug (SEQ ID NO: 3851), CAGguaacug (SEQ ID

NO: 1136), GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), AAGguagggg (SEQ ID NO: 225), CAAguccacc (SEQ ID NO: 3852), CAAguuggug (SEQ ID NO: 3853), CAGgugcggu (SEQ ID NO: 1379), CAGguaaaau (SEQ ID NO: 3854), ACGguaagga (SEQ ID NO: 3855), UGGguaauaa (SEQ ID NO: 3856), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493), CCGguagguu (SEQ ID NO: 3857), AGAguaugga (SEQ ID NO: 3858), CUCgugaguc (SEQ ID NO: 3859), AAAgccggug (SEQ ID NO: 3860), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), GAGguaaaag (SEQ ID NO: 1867), CCUgugugag (SEQ ID NO: 3861), AAAguaagga (SEQ ID NO: 18), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), AAGguacaug (SEQ ID NO: 180), CCGguaaaug (SEQ ID NO: 3862), CAGgugaagc (SEQ ID NO: 3863), CAGguacccg (SEQ ID NO: 1173), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), CAGgugcucc (SEQ ID NO: 1386), UCGguagguc (SEQ ID NO: 3864), CGGgugaggc (SEQ ID NO: 3865), AAGguaauua (SEQ ID NO: 168), ACUgugaguc (SEQ ID NO: 644), AAGgucagca (SEQ ID NO: 285), GUGgugagug (SEQ ID NO: 2384), CAUguccacc (SEQ ID NO: 3866), AAGgugaccc (SEQ ID NO: 3867), CGGguuagua (SEQ ID NO: 3868), GCGguaguaa (SEQ ID NO: 3869), GCUguaggua (SEQ ID NO: 3870), CCUguugagu (SEQ ID NO: 3871), UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUGguguguu (SEQ ID NO: 1780), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), GAGguguggg (SEQ ID NO: 2075), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1975), CAGguaguaa (SEQ ID NO: 1224), AGGguaagac (SEQ ID NO: 3872), UUUguaggca (SEQ ID NO: 3873), AGGgugagau (SEQ ID NO: 3874), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), GAGgugggag (SEQ ID NO: 2055), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698), AUAguaaaga (SEQ ID NO: 3875), GAUgugaguc (SEQ ID NO: 2134), AAGgugcagg (SEQ ID NO: 3876), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310), GAGgugauuu (SEQ ID NO: 3877), CAGguuggcu (SEQ ID NO: 3878), CGGguauggg (SEQ ID NO: 3879), AUGguccauc (SEQ ID NO: 3880), CCGguuggug (SEQ ID NO: 3881), GGAguaaguc (SEQ ID NO: 3882), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), CAGguuuguu (SEQ ID NO: 1510), UAGgugugua (SEQ ID NO: 2626), UAUgucuuug (SEQ ID NO: 3883), ACGguacuuc (SEQ ID NO: 3884), AAGgcacgcg (SEQ ID NO: 3885), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUUgugggua (SEQ ID NO: 3886), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), GAGguggaga (SEQ ID NO: 3887), GUGguggcug (SEQ ID NO: 3888), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), AACgugagua (SEQ ID NO: 3889), GAAgcuguaa (SEQ ID NO: 3890), CGGguaucuu (SEQ ID NO: 3891), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), AAUguacgca (SEQ ID NO: 3892), CCGgugggua (SEQ ID NO: 3893), UGGgugaggu (SEQ ID NO: 3894), AAGguauguu (SEQ ID NO: 266), CAGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGguuugcu (SEQ ID NO: 1505), UUGguaaguu (SEQ ID NO: 2964), CAGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CCUgugaaua (SEQ ID NO: 3895), GCUgugugug (SEQ ID NO: 3896), CAAguaauuc (SEQ ID NO: 1033), AGGguaaugu (SEQ ID NO: 3897), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), ACCguaaguu (SEQ ID NO: 3898), CGUguaagua (SEQ ID NO: 3899), GGGguaaguc (SEQ ID NO: 3900), AAUguaugau (SEQ ID NO: 3901), AAUgugauua (SEQ ID NO: 3902), UCAguaagaa (SEQ ID NO: 2682), CAGguccguc (SEQ ID NO: 3903), GAAguauuga (SEQ ID NO: 3904), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), CAGgucgguu (SEQ ID NO: 3905), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), ACGguaaaac

(SEQ ID NO: 577), AAGguagguc (SEQ ID NO: 228), UACgugagua (SEQ ID NO: 3906), UUGguaagca (SEQ ID NO: 3907), GCGgugaguc (SEQ ID NO: 3908), GAAguaaggg (SEQ ID NO: 3909), CGCgugaguu (SEQ ID NO: 3910), CAGguacccc (SEQ ID NO: 3911), UCUguaagac (SEQ ID NO: 3912), GAGgugggca (SEQ ID NO: 2057), AAUguaagac (SEQ ID NO: 3913), CAGgcaaggg (SEQ ID NO: 3914), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), AAAguuuguc (SEQ ID NO: 3915), CAGguacugu (SEQ ID NO: 1193), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), UCGguaaguc (SEQ ID NO: 3916), UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), CUUgugagau (SEQ ID NO: 3917), AGAgugagcu (SEQ ID NO: 3918), UAAgugggga (SEQ ID NO: 3919), UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), AGGguaauca (SEQ ID NO: 3920), AAGguucagc (SEQ ID NO: 3921), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), CAGguuguga (SEQ ID NO: 1494), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), CAUgugcgua (SEQ ID NO: 1543), CCGguauauu (SEQ ID NO: 3922), ACCguaugug (SEQ ID NO: 3923), CAGguauagu (SEQ ID NO: 3924), CAGguauuac (SEQ ID NO: 3925), CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), CUGgugaugg (SEQ ID NO: 3926), AUGguaaaug (SEQ ID NO: 882), CCGgugagca (SEQ ID NO: 3927), AAGguaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGguacugg (SEQ ID NO: 3928), GCGgucagga (SEQ ID NO: 3929), CUGgucaggg (SEQ ID NO: 3930), AAAguacguu (SEQ ID NO: 3931), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGGguaagcu (SEQ ID NO: 3932), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), CCGgccacca (SEQ ID NO: 3933), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956), CAGgucagac (SEQ ID NO: 1276), UAGgcgugug (SEQ ID NO: 2462), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGgcgagca (SEQ ID NO: 3934), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), AGAguaggau (SEQ ID NO: 3935), CUGguuucaa (SEQ ID NO: 3936), GAGguaaacu (SEQ ID NO: 3937), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), UUGguaaucu (SEQ ID NO: 3938), AGGgcagaau (SEQ ID NO: 3939), AUGguaaaac (SEQ ID NO: 877), GCUgcaggug (SEQ ID NO: 3940), GAAgcacgug (SEQ ID NO: 3941), CAUguaaaca (SEQ ID NO: 3942), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), AGGguagcua (SEQ ID NO: 3943), AGGguggggu (SEQ ID NO: 800), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801), GGAguaugua (SEQ ID NO: 3944), CAGgugaccu (SEQ ID NO: 1328), AAAguacgga (SEQ ID NO: 3945), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GGGguaauug (SEQ ID NO: 3946), UAGguggguu (SEQ ID NO: 2617), GUGguacgua (SEQ ID NO: 3947), AAGguacagc (SEQ ID NO: 3948), GAGgugaaga (SEQ ID NO: 3949), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246), UGAguagguc (SEQ ID NO: 3950), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), UCAguaagac (SEQ ID NO: 3951), AGUgugagcu (SEQ ID NO: 834), AAGgcaaaac (SEQ ID NO: 3952), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310), GAGgcugugc (SEQ ID NO: 3953), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), GAGgugaugu (SEQ ID NO: 2033), AGAguauggu (SEQ ID NO: 3954), UGGgugggguc (SEQ ID NO: 2884), GCUgcugagc (SEQ ID NO: 3955), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210), UAGgucagaa (SEQ ID NO: 3956), CCGguaggug (SEQ ID NO: 3957), GCAguaugau (SEQ ID NO: 3958), CAGguuucag (SEQ ID NO: 3959), GAGguuugcc (SEQ ID NO: 3960), GGGgugggggg (SEQ ID NO: 3961), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), UGGgugugguu (SEQ ID NO: 2890), AGAguaaggc (SEQ ID NO: 666),

GCGguuagug (SEQ ID NO: 3962), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AUGguaagau (SEQ ID NO: 892), AUGguaguug (SEQ ID NO: 3963), CAUguaagac (SEQ ID NO: 3964), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), UUCguaagga (SEQ ID NO: 3965), GAAguaugac (SEQ ID NO: 3966), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAUguagggc (SEQ ID NO: 3967), ACCgucagga (SEQ ID NO: 3968), CGUguucgau (SEQ ID NO: 3969), GAGgcaggac (SEQ ID NO: 3970), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496), UCGguauacu (SEQ ID NO: 3971), UAGguugugc (SEQ ID NO: 3972), CCGgugaguc (SEQ ID NO: 3973), CAGgugccaa (SEQ ID NO: 1368), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), GUGgugaggg (SEQ ID NO: 3974), UGGgucagua (SEQ ID NO: 3975), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), CCUguuggua (SEQ ID NO: 3976), GAGguaucca (SEQ ID NO: 3977), UAAguaagcu (SEQ ID NO: 2419), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAAguuaaag (SEQ ID NO: 3978), GAGgugcuau (SEQ ID NO: 3979), ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), GAGguuaugu (SEQ ID NO: 2091), CUUgugugca (SEQ ID NO: 3980), UGAgcugggg (SEQ ID NO: 3981), AAGguauagu (SEQ ID NO: 3982), UAGguaaaac (SEQ ID NO: 2464), GGGgugaggu (SEQ ID NO: 3983), GAGgcaagca (SEQ ID NO: 3984), GGAguaacgu (SEQ ID NO: 3985), AGAguaagua (SEQ ID NO: 3986), AAAguaagua (SEQ ID NO: 21), GAGgcaacca (SEQ ID NO: 3987), UGUguaaguu (SEQ ID NO: 2909), UAGgugaggc (SEQ ID NO: 2594), ACAguaagaa (SEQ ID NO: 544), UGAguaagug (SEQ ID NO: 2774), CAAgucagua (SEQ ID NO: 1057), AGGguaaaug (SEQ ID NO: 3988), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), GCUgugcgug (SEQ ID NO: 3989), GAGguucgcc (SEQ ID NO: 3990), AAGgcuugca (SEQ ID NO: 3991), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), AUAguaaguc (SEQ ID NO: 3992), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), GCAgcaggua (SEQ ID NO: 3993), AAGguauauc (SEQ ID NO: 243), AGCguaagcc (SEQ ID NO: 3994), CUGguucgaa (SEQ ID NO: 3995), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612), CUGgucauug (SEQ ID NO: 3996), CAGgucagga (SEQ ID NO: 1280), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), GAGguacugg (SEQ ID NO: 1919), GAGguguagu (SEQ ID NO: 3997), GAGguguccu (SEQ ID NO: 3998), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380), AGUgcccuga (SEQ ID NO: 3999), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), UGUgugugua (SEQ ID NO: 4000), CAGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CUGguacagu (SEQ ID NO: 4001), UUGguacgua (SEQ ID NO: 4002), UCUguacgua (SEQ ID NO: 4003), UAAguaauuc (SEQ ID NO: 4004), CACguaugug (SEQ ID NO: 4005), CAGgcaagua (SEQ ID NO: 1103), UCGgugagug (SEQ ID NO: 4006), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), UCUguaagcu (SEQ ID NO: 2743), AAGguucaga (SEQ ID NO: 4007), AGGguacuuc (SEQ ID NO: 4008), GCGgcagguu (SEQ ID NO: 4009), GAGgcccgug (SEQ ID NO: 4010), CAGguauaaa (SEQ ID NO: 4011), AUGgucaagu (SEQ ID NO: 4012), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), GUGguuuguu (SEQ ID NO: 4013), AGAgugagga (SEQ ID NO: 4014), GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), UAGgcgugag (SEQ ID NO: 4015), AAGguacucc (SEQ ID NO: 4016), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), GAGguaugau (SEQ ID NO: 4017), GGGgucggua (SEQ ID NO: 4018), ACGguaugca (SEQ ID NO: 4019), CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), UAAguaccug (SEQ ID NO: 4020), AGGgugggcu (SEQ ID NO: 4021), CUGgucuguu (SEQ ID NO: 4022), UAGgucagag (SEQ ID NO: 4023), AAGgugugguu (SEQ ID NO: 406), CUGgucagug (SEQ ID NO:

4024), AAGgugggac (SEQ ID NO: 4025), GUGguaguag (SEQ ID NO: 4026), CUAguuuagg (SEQ ID NO: 4027), CCCgccccau (SEQ ID NO: 4028), GCUguacugc (SEQ ID NO: 4029), GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), UAGguuggug (SEQ ID NO: 4030), AAGguccaac (SEQ ID NO: 4031), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), GUGguaaguu (SEQ ID NO: 2354), AGUgugagag (SEQ ID NO: 831), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), UUGgcaggug (SEQ ID NO: 4032), UAGguuauug (SEQ ID NO: 4033), CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), GCGguggguc (SEQ ID NO: 4034), UGUguaagau (SEQ ID NO: 4035), GAGgugagua (SEQ ID NO: 2025), GCAgccccgg (SEQ ID NO: 4036), CAGgugcuaa (SEQ ID NO: 4037), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), CAGguacauc (SEQ ID NO: 4038), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), AGGguaaaua (SEQ ID NO: 727), UAAguaauua (SEQ ID NO: 4039), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), AAGguuugca (SEQ ID NO: 461), UAGgugguuu (SEQ ID NO: 4040), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), UGUguaagcu (SEQ ID NO: 4041), GGAgugaguc (SEQ ID NO: 2227), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), GAUguaauau (SEQ ID NO: 4042), GGGguaauua (SEQ ID NO: 4043), UAGguaggua (SEQ ID NO: 2524), GAGgcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGguaagga (SEQ ID NO: 1889), UAGguacuac (SEQ ID NO: 4044), UCGgugggug (SEQ ID NO: 4045), AAGgugugga (SEQ ID NO: 401), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305), UAAgugagcc (SEQ ID NO: 4046), GAAguaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaagcc (SEQ ID NO: 1815), UAGggugcgac (SEQ ID NO: 4047), GAGguauggc (SEQ ID NO: 4048), GCAguaagaa (SEQ ID NO: 2145), CAGgugugga (SEQ ID NO: 1438), UUGguaacgu (SEQ ID NO: 4049), GCUguaaaaa (SEQ ID NO: 4050), UUGguuagua (SEQ ID NO: 4051), AUAguaaggg (SEQ ID NO: 4052), UUGguacuag (SEQ ID NO: 4053), CGGgcagccg (SEQ ID NO: 4054), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), UAUgugaguu (SEQ ID NO: 2673), CAGgucuggg (SEQ ID NO: 4055), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), AAGguuauua (SEQ ID NO: 4056), AGAguaaagc (SEQ ID NO: 4057), AGAgugugag (SEQ ID NO: 4058), UAGggugcgag (SEQ ID NO: 4059), CAAguaaacg (SEQ ID NO: 4060), AAGguacgua (SEQ ID NO: 4061), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CCAguaugua (SEQ ID NO: 4062), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UGAguaagua (SEQ ID NO: 2772), GAGguuagca (SEQ ID NO: 4063), GUGguaagcc (SEQ ID NO: 4064), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), AAAguaacac (SEQ ID NO: 8), CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), UCUguaaguu (SEQ ID NO: 2747), GAGgugaggg (SEQ ID NO: 2024), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), GAUguuugug (SEQ ID NO: 4065), CAGgugucaa (SEQ ID NO: 4066), CAGgucacca (SEQ ID NO: 4067), CCGgugagua (SEQ ID NO: 4068), UUGguaaaua (SEQ ID NO: 4069), CAGgugggggg (SEQ ID NO: 1411), ACUgcaggug (SEQ ID NO: 4070), UAGguauguu (SEQ ID NO: 2554), GGAgcaagug (SEQ ID NO: 4071), UCGgugccuc (SEQ ID NO: 4072), CAAguaacuu (SEQ ID NO: 4073), GAGguaacca (SEQ ID NO: 1879), CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), GGAguaagaa (SEQ ID NO: 4074), GAGguaccuu (SEQ ID NO: 1914), AGGguaagga (SEQ ID NO: 737), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), GAGguaaugg (SEQ ID NO: 1900), AUGguguguc (SEQ ID NO: 4075), GGGgugagua (SEQ ID NO: 4076), AGGgucaggu (SEQ ID NO: 4077), UGGguaaggg (SEQ ID NO: 2839), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AUAgugaguu (SEQ ID NO: 4078), CCCguaggcu (SEQ ID NO: 4079), ACAguaugua (SEQ ID NO: 553), GACgugugua (SEQ ID NO: 4080), GCGgugagga (SEQ ID NO: 4081), CAGgugaccc

(SEQ ID NO: 1326), UAAguuuagu (SEQ ID NO: 4082), ACAguugagu (SEQ ID NO: 570), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CAGguggauu (SEQ ID NO: 1398), CGGguagagg (SEQ ID NO: 4083), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GAGgugggggu (SEQ ID NO: 4084), CACgugggguu (SEQ ID NO: 4085), ACGguaauug (SEQ ID NO: 4086), AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705), UUGgcuccaa (SEQ ID NO: 4087), AAGgugaugc (SEQ ID NO: 355), AAGguugguc (SEQ ID NO: 448), AGCguaaguu (SEQ ID NO: 4088), AUUguaugua (SEQ ID NO: 1006), UCAguuaagu (SEQ ID NO: 4089), CAAguacgug (SEQ ID NO: 4090), CAGgugcgug (SEQ ID NO: 1382), CAGguaggua (SEQ ID NO: 1220), AUGgugggggu (SEQ ID NO: 4091), AUGgugaguu (SEQ ID NO: 964), CAGguaauca (SEQ ID NO: 4092), AAGguagggu (SEQ ID NO: 226), CAGgccaagg (SEQ ID NO: 4093), GUGgugagag (SEQ ID NO: 4094), AAGguuggug (SEQ ID NO: 449), CAGguacucu (SEQ ID NO: 1190), UAGgcaugug (SEQ ID NO: 4095), UUGguaccuu (SEQ ID NO: 4096), CUGgugugcc (SEQ ID NO: 4097), ACAguugcca (SEQ ID NO: 4098), UUGguaauau (SEQ ID NO: 4099), GAGgugcaug (SEQ ID NO: 4100), UUGguuugua (SEQ ID NO: 3028), UUGguaagug (SEQ ID NO: 2963), UGUgugugug (SEQ ID NO: 4101), GUGguuugua (SEQ ID NO: 2398), GCGguacaca (SEQ ID NO: 4102), AGAguaugcu (SEQ ID NO: 4103), UUUguaagua (SEQ ID NO: 3038), UCUgugcggg (SEQ ID NO: 4104), AAGgucagug (SEQ ID NO: 295), GAGguaggaa (SEQ ID NO: 1930), GCGguuagca (SEQ ID NO: 4105), AGGgugaggg (SEQ ID NO: 793), GAAgugagua (SEQ ID NO: 4106), CAGgugacag (SEQ ID NO: 4107), AAGgugauua (SEQ ID NO: 357), GAGgccagcc (SEQ ID NO: 4108), GAGgucuccu (SEQ ID NO: 4109), UAGguauuac (SEQ ID NO: 2556), CAUguaagag (SEQ ID NO: 1519), CUGguagggc (SEQ ID NO: 4110), GAAguaagua (SEQ ID NO: 1818), CGGguaagug (SEQ ID NO: 4111), CAGguaaucu (SEQ ID NO: 4112), GUGguaggua (SEQ ID NO: 4113), CAGgugggua (SEQ ID NO: 1413), AAGgccagug (SEQ ID NO: 4114), AAAgugaauc (SEQ ID NO: 4115), ACGguuacgu (SEQ ID NO: 4116), AUGguaggaa (SEQ ID NO: 917), CGGgugagac (SEQ ID NO: 4117), GAGguuggaa (SEQ ID NO: 2099), UGGgugagcc (SEQ ID NO: 2871), CCAgugagua (SEQ ID NO: 1564), CUAguacgag (SEQ ID NO: 4118), CAGguaugac (SEQ ID NO: 1248), GCUgugaggu (SEQ ID NO: 4119), CUGguaugaa (SEQ ID NO: 4120), GGUguacgac (SEQ ID NO: 4121), CUUgugagug (SEQ ID NO: 4122), GUGgugagca (SEQ ID NO: 2380), CUGguaacuu (SEQ ID NO: 1696), CAGguacuau (SEQ ID NO: 1188), AGGguaaggg (SEQ ID NO: 739), UUGguuaguu (SEQ ID NO: 3025), GGUguaagca (SEQ ID NO: 2302), UCGgugagga (SEQ ID NO: 4123), UGGguaaaca (SEQ ID NO: 4124), UCGguacgug (SEQ ID NO: 4125), UAGguagcag (SEQ ID NO: 4126), CUGguaaggc (SEQ ID NO: 1704), GUGguaagga (SEQ ID NO: 2349), UAAguaagca (SEQ ID NO: 2418), GAGguuccaa (SEQ ID NO: 4127), CUGguaugga (SEQ ID NO: 4128), GGGgugggua (SEQ ID NO: 2288), CAGguuuccc (SEQ ID NO: 4129), CAGgucucug (SEQ ID NO: 4130), GAGgugagga (SEQ ID NO: 2022), CUUgugggguu (SEQ ID NO: 1805), AUGgugagac (SEQ ID NO: 953), CAGgugaagg (SEQ ID NO: 1319), GCGguagggg (SEQ ID NO: 4131), GUUguuuccc (SEQ ID NO: 4132), AAAgcaucca (SEQ ID NO: 4133), GUGguagguu (SEQ ID NO: 2367), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), AAGguaccaa (SEQ ID NO: 182), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), AAGgugcuca (SEQ ID NO: 4134), AAGguucaac (SEQ ID NO: 4135), CAGguuuaca (SEQ ID NO: 4136), GCUguaagug (SEQ ID

NO: 2195), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), GAGgucgggg (SEQ ID NO: 1996), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGguaaaaa (SEQ ID NO: 119), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), UAGguaagaa (SEQ ID NO: 4137), AGGguauccu (SEQ ID NO: 4138), GUGguaauau (SEQ ID NO: 4139), UCUguaagua (SEQ ID NO: 2744), UGGguaugga (SEQ ID NO: 4140), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), CUGguuuggc (SEQ ID NO: 4141), AUGguauauc (SEQ ID NO: 4142), AAAguaaacu (SEQ ID NO: 4143), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), CUGguauaga (SEQ ID NO: 4144), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), UAGguacuug (SEQ ID NO: 4145), GCAguaggug (SEQ ID NO: 4146), AGUguauguc (SEQ ID NO: 4147), AAGguuaagc (SEQ ID NO: 413), CUGguggccu (SEQ ID NO: 4148), GAAgugaguc (SEQ ID NO: 1839), UUGguguaag (SEQ ID NO: 4149), CAGguaagaa (SEQ ID NO: 1138), CGGgucucgg (SEQ ID NO: 4150), GAGgugcaca (SEQ ID NO: 2035), CUCguuaguu (SEQ ID NO: 4151), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), UAUguaagaa (SEQ ID NO: 2649), GAGgugcuug (SEQ ID NO: 2047), CAGgugguca (SEQ ID NO: 4152), ACGguaaguc (SEQ ID NO: 4153), ACAguaaugu (SEQ ID NO: 4154), CCUguaaggu (SEQ ID NO: 4155), GAGguuaagu (SEQ ID NO: 4156), UCGguaugug (SEQ ID NO: 2725), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), CAGgugaggg (SEQ ID NO: 1343), UUGguaaaca (SEQ ID NO: 4157), AAGguagugu (SEQ ID NO: 4158), GAGguguggc (SEQ ID NO: 4159), CAGguacgga (SEQ ID NO: 4160), AAGgucauca (SEQ ID NO: 4161), CAAguaggca (SEQ ID NO: 4162), CAGgugaaac (SEQ ID NO: 4163), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), AAUgcaagug (SEQ ID NO: 4164), CAUguaauuc (SEQ ID NO: 4165), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CAGgugguuu (SEQ ID NO: 4166), UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), AAGgucggug (SEQ ID NO: 4167), AUGguaaauu (SEQ ID NO: 883), AGGguauuac (SEQ ID NO: 771), AGUguaugga (SEQ ID NO: 4168), AACguaagau (SEQ ID NO: 4169), GUGguaaggu (SEQ ID NO: 4170), ACUguuagua (SEQ ID NO: 4171), CAGguaucag (SEQ ID NO: 1239), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754), UUGgugagcu (SEQ ID NO: 4172), UGUguacgua (SEQ ID NO: 4173), GAGgucagcc (SEQ ID NO: 4174), GAGguagaau (SEQ ID NO: 4175), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UGUguaacac (SEQ ID NO: 4176), AGUguaaggc (SEQ ID NO: 4177), GAGgucugcu (SEQ ID NO: 4178), AAGguuagca (SEQ ID NO: 418), CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), AACguaagcu (SEQ ID NO: 4179), CAGgucugca (SEQ ID NO: 4180), CAGguauugu (SEQ ID NO: 1267), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356), GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951), GCCgugagcc (SEQ ID NO: 4181), GAGguaagag (SEQ ID NO: 1883), UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), CAGguaaggg (SEQ ID NO: 1145), GAGguaaauu (SEQ ID NO: 1876), CAGgcaacuu (SEQ ID NO: 4182), UGUguaaguc (SEQ ID NO: 2908), CAGgugcgcu (SEQ ID NO: 4183), CGGguaaacc (SEQ ID NO: 4184), CCGgucaguc (SEQ ID NO: 4185), UAGgugggcg (SEQ ID NO: 4186), GCGgucaguu (SEQ ID NO: 4187), GGGgugggguc (SEQ ID NO: 4188), AGCguaauag (SEQ ID NO: 4189), ACGgugaguc (SEQ ID NO: 4190), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CAGguuggua (SEQ ID NO: 4191), AGAguaugug (SEQ ID NO: 695), CUGgugggua (SEQ ID NO: 1771), GAGguggcuu (SEQ ID NO: 4192), AUAguauuga (SEQ ID NO: 4193), UGAgucgucc (SEQ ID NO: 4194), CAGgugcucu (SEQ ID NO: 4195), UACguaauau (SEQ ID NO: 4196), GCUguccuga (SEQ ID

NO: 4197), CAGgcugcac (SEQ ID NO: 4198), CUGgugcgcu (SEQ ID NO: 1766), GCGguaagaa (SEQ ID NO: 4199), UAAguuacuu (SEQ ID NO: 4200), GAAgugagug (SEQ ID NO: 1840), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAAguaaaua (SEQ ID NO: 4201), ACGgugagug (SEQ ID NO: 607), CAGguagguu (SEQ ID NO: 1223), GGGguauaac (SEQ ID NO: 4202), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), CAUgugagua (SEQ ID NO: 1539), GAGgugcauu (SEQ ID NO: 4203), AAGguuugua (SEQ ID NO: 466), UCGguaaugu (SEQ ID NO: 4204), CGAguaaggg (SEQ ID NO: 1616), GAGgcacgga (SEQ ID NO: 4205), AGGgugugga (SEQ ID NO: 4206), CAGguauggu (SEQ ID NO: 1257), AAGguagaaa (SEQ ID NO: 203), CAGgugccug (SEQ ID NO: 1373), UGGguauaug (SEQ ID NO: 4207), UGAgugagac (SEQ ID NO: 4208), UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847), AUGguaaaua (SEQ ID NO: 881), AAGgcaaagg (SEQ ID NO: 4209), AGUguuuguu (SEQ ID NO: 4210), AUGguauugg (SEQ ID NO: 4211), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756), UUGguaaaau (SEQ ID NO: 2948), ACAgugaguu (SEQ ID NO: 563), CAGgugcugu (SEQ ID NO: 4212), GAGguuaaga (SEQ ID NO: 2080), AGAguaagaa (SEQ ID NO: 659), GAGguccgcg (SEQ ID NO: 4213), GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), CAGgugagcc (SEQ ID NO: 1338), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), AUGgcaagcu (SEQ ID NO: 4214), UCGguaauau (SEQ ID NO: 4215), CAGgcaacaa (SEQ ID NO: 4216), GGGguaggga (SEQ ID NO: 2257), CUGgucucgc (SEQ ID NO: 4217), UAGguaacga (SEQ ID NO: 4218), CGGguaaggu (SEQ ID NO: 4219), UAGguaaugc (SEQ ID NO: 4220), CAGgcaagaa (SEQ ID NO: 1099), ACAguaggua (SEQ ID NO: 4221), CAAguaugag (SEQ ID NO: 1049), GCUguucgaa (SEQ ID NO: 4222), AAGguuaugc (SEQ ID NO: 4223), GAUgugaguu (SEQ ID NO: 2136), CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), AGAguuaguu (SEQ ID NO: 4224), UGAgugugcg (SEQ ID NO: 4225), GAGguacagc (SEQ ID NO: 1907), CAGguaagac (SEQ ID NO: 1139), CAUgugcuuu (SEQ ID NO: 4226), AGGguguguu (SEQ ID NO: 4227), ACAguuaagg (SEQ ID NO: 4228), ACAgugaggg (SEQ ID NO: 4229), GAUguauacc (SEQ ID NO: 4230), UUAguaagcu (SEQ ID NO: 4231), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), AGAgcugcgu (SEQ ID NO: 4232), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAAguaagug (SEQ ID NO: 1819), AAGgugaaaa (SEQ ID NO: 4233), AAGguaccua (SEQ ID NO: 4234), GAGguaucag (SEQ ID NO: 4235), AUGguaugua (SEQ ID NO: 4236), AAGguaugaa (SEQ ID NO: 253), UUGgugagcc (SEQ ID NO: 4237), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420), AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), CAGguaccga (SEQ ID NO: 4238), AGAguaaacu (SEQ ID NO: 4239), AAGgugcaua (SEQ ID NO: 4240), AAGguaaugu (SEQ ID NO: 167), CCGgugugug (SEQ ID NO: 4241), AGGguaaauu (SEQ ID NO: 729), GGGguuuggc (SEQ ID NO: 4242), CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), UUGguaacca (SEQ ID NO: 4243), GAGgucaggu (SEQ ID NO: 1986), UCUguuggua (SEQ ID NO: 4244), CAGguuaguu (SEQ ID NO: 1458), UUGguauguc (SEQ ID NO: 4245), AAGgugcguc (SEQ ID NO: 4246), AGGguaagaa (SEQ ID NO: 733), UUUguaagcc (SEQ ID NO: 4247), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292), CUGguaaacu (SEQ ID NO: 4248), UCGguaauuu (SEQ ID NO: 4249), CUGguaggcu (SEQ ID NO: 4250), GAGgucugua (SEQ ID NO: 4251), GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922), CUGguaaagg (SEQ ID NO: 4252), CGGgugugug (SEQ ID NO: 1650), CAGguguggu (SEQ ID NO: 4253), UCGguacguc (SEQ ID NO: 4254), CAGgugccag (SEQ ID NO: 4255), GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), ACAgcuagua (SEQ ID NO: 4256), AAGguauagc (SEQ ID NO: 4257), CUGguaggag (SEQ ID NO: 4258), GCUguacgua (SEQ ID

NO: 4259), AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), CAAgcacgag (SEQ ID NO: 4260), CUAguaagac (SEQ ID NO: 4261), CCCguaagcg (SEQ ID NO: 4262), CAAgugugag (SEQ ID NO: 1078), AUGguaaggg (SEQ ID NO: 897), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), CAAguaggua (SEQ ID NO: 1041), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920), UAGguaagau (SEQ ID NO: 2484), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), GAGguccagg (SEQ ID NO: 4263), UUGguauaca (SEQ ID NO: 2982), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226), GAGgugagau (SEQ ID NO: 2017), AAGgugggggc (SEQ ID NO: 4264), CAGguaaacg (SEQ ID NO: 4265), UCGguaacuu (SEQ ID NO: 4266), CAGguaaauu (SEQ ID NO: 1128), GAGgugcgca (SEQ ID NO: 4267), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACGgugugac (SEQ ID NO: 4268), GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGgucagca (SEQ ID NO: 1277), GUGguaugug (SEQ ID NO: 4269), AAAguaucug (SEQ ID NO: 4270), CGGguaugua (SEQ ID NO: 4271), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), GAGgugggga (SEQ ID NO: 2060), GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197), GAAgugaguu (SEQ ID NO: 1841), AAAguauuua (SEQ ID NO: 4272), UAUguaagua (SEQ ID NO: 2653), ACGguaugag (SEQ ID NO: 4273), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), AGAguaaaau (SEQ ID NO: 4274), GCUguauggc (SEQ ID NO: 4275), AUGguaaacc (SEQ ID NO: 879), GCAguaauaa (SEQ ID NO: 4276), UAAguauuua (SEQ ID NO: 4277), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AUUgcaggag (SEQ ID NO: 4278), CCGguaagaa (SEQ ID NO: 4279), AAGgcaaguu (SEQ ID NO: 101), GAGguuuguc (SEQ ID NO: 4280), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAAguaugag (SEQ ID NO: 4281), GAUguuagua (SEQ ID NO: 4282), CAGgugggguc (SEQ ID NO: 1414), AAGguaccga (SEQ ID NO: 4283), CCAguaauua (SEQ ID NO: 4284), GUGguaugcg (SEQ ID NO: 4285), AUGgugcgcu (SEQ ID NO: 4286), CAGgucuaug (SEQ ID NO: 4287), AAGguauuua (SEQ ID NO: 274), CUAguaagau (SEQ ID NO: 4288), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), GAGguaacgu (SEQ ID NO: 4289), AAGguagcca (SEQ ID NO: 212), CUGgucccgg (SEQ ID NO: 4290), GAGguccuuc (SEQ ID NO: 4291), ACGgucaccc (SEQ ID NO: 4292), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), AUGguaauag (SEQ ID NO: 4293), UUUguaacac (SEQ ID NO: 4294), UGGguaugau (SEQ ID NO: 4295), CAGgccccccc (SEQ ID NO: 4296), AGAguaguaa (SEQ ID NO: 4297), AGUguaagaa (SEQ ID NO: 814), GAAguauguu (SEQ ID NO: 1833), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UGGguugguu (SEQ ID NO: 4298), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), GAGgugcggc (SEQ ID NO: 4299), UCUguacggg (SEQ ID NO: 4300), CGGgugcgug (SEQ ID NO: 4301), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), CAUguaagga (SEQ ID NO: 4302), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), GAUguaugcu (SEQ ID NO: 4303), UCUgcaauuc (SEQ ID NO: 4304), UGAguaaggc (SEQ ID NO: 2770), GAGguauauu (SEQ ID NO: 1952), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580), CAGguuagua (SEQ ID NO: 1455), UAUguaagug (SEQ ID NO: 2655), UUGgugggggg (SEQ ID NO: 4305), UGAgcucaaa (SEQ ID NO: 4306), UCGguaugua (SEQ ID NO: 4307), UAAguaugcc (SEQ ID NO: 4308), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), CAGguuugca (SEQ ID NO: 4309), ACGgugagag (SEQ ID NO: 4310), CAGguguuuu (SEQ ID NO: 4311), GUGgugagcc (SEQ ID NO: 4312), AGGguacaua (SEQ ID NO: 4313), UAGguaaccc (SEQ ID NO: 4314), GUGgucagua (SEQ ID NO: 4315), CUGgugagcc (SEQ ID NO: 4316), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390), AUAgucguga

(SEQ ID NO: 4317), AUAgugagug (SEQ ID NO: 862), GAGgucaaaa (SEQ ID NO: 4318), CGUguagcuu (SEQ ID NO: 4319), CAGguguuug (SEQ ID NO: 4320), CAGguuggac (SEQ ID NO: 4321), CAGguaagcu (SEQ ID NO: 4322), AGGgucagaa (SEQ ID NO: 4323), CACguauguc (SEQ ID NO: 4324), CACgugagug (SEQ ID NO: 1098), GGGguacgga (SEQ ID NO: 4325), AAGgcaggac (SEQ ID NO: 4326), GAGgugaagc (SEQ ID NO: 4327), GAGguuugaa (SEQ ID NO: 4328), CAGguaagug (SEQ ID NO: 1148), CAGguaacca (SEQ ID NO: 1131), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), GAGguaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGgcaggug (SEQ ID NO: 4329), GAGguucgga (SEQ ID NO: 4330), CAGguauuug (SEQ ID NO: 1270), CAGguaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauac (SEQ ID NO: 4331), GAGgugaggc (SEQ ID NO: 2023), AGGgugggggg (SEQ ID NO: 4332), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UGGgugaaca (SEQ ID NO: 4333), UAGguacugc (SEQ ID NO: 4334), CAGgcuccug (SEQ ID NO: 4335), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), GAGguacauc (SEQ ID NO: 4336), AGGgugugug (SEQ ID NO: 804), AAGguaguaa (SEQ ID NO: 231), UGGguaugag (SEQ ID NO: 2859), GGGgugugug (SEQ ID NO: 2294), CUAguaggug (SEQ ID NO: 4337), GAGgcaagga (SEQ ID NO: 4338), AAGgcaagac (SEQ ID NO: 4339), AAAgugcggu (SEQ ID NO: 4340), AAGguugguu (SEQ ID NO: 450), GAGguuaaug (SEQ ID NO: 4341), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), GCAguaagca (SEQ ID NO: 4342), AAGgcaagca (SEQ ID NO: 4343), ACAguaagcu (SEQ ID NO: 4344), GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), AAAguacgua (SEQ ID NO: 4345), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), CUGguuaguc (SEQ ID NO: 4346), GAGgugacgc (SEQ ID NO: 4347), ACAguaagga (SEQ ID NO: 4348), AAUguacuua (SEQ ID NO: 4349), GGGguacagu (SEQ ID NO: 4350), CGUguaugug (SEQ ID NO: 4351), UCCguagguu (SEQ ID NO: 4352), GAGguggucg (SEQ ID NO: 4353), UCAgugaguc (SEQ ID NO: 4354), AAAguaagca (SEQ ID NO: 15), GAGgucuggu (SEQ ID NO: 1999), GAGguaauua (SEQ ID NO: 4355), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), UCUgugagca (SEQ ID NO: 4356), GAAguucgug (SEQ ID NO: 4357), ACGgugaggc (SEQ ID NO: 4358), UCAgugagua (SEQ ID NO: 2699), UAGguaguug (SEQ ID NO: 4359), GGUgucuggg (SEQ ID NO: 4360), GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GAGgugggguu (SEQ ID NO: 2066), UGUgugaguu (SEQ ID NO: 4361), CAUguaagua (SEQ ID NO: 1522), AAGguaggug (SEQ ID NO: 229), AAUguaggag (SEQ ID NO: 4362), GAGgcacguc (SEQ ID NO: 4363), CAAguacauu (SEQ ID NO: 4364), UUGguacaga (SEQ ID NO: 4365), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), AAAgugaggg (SEQ ID NO: 57), UUGgucagug (SEQ ID NO: 4366), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), GGUgugggcc (SEQ ID NO: 4367), CGGgugagcu (SEQ ID NO: 4368), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), ACAgugagag (SEQ ID NO: 4369), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), GCUguaaguc (SEQ ID NO: 2194), AUAguagguu (SEQ ID NO: 4370), CAGgcaugug (SEQ ID NO: 1114), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), CAGguccgug (SEQ ID NO: 4371), GAGgcaggua (SEQ ID NO: 4372), AUGguggaag (SEQ ID NO: 4373), AUGgugggcg (SEQ ID NO: 4374), GAGgugagaa (SEQ ID NO: 2014), AGUgugagca (SEQ ID NO: 832), UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), CAAguaagca (SEQ ID NO: 4375), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), CCCgugggua (SEQ ID NO: 4376), CAGguagaau (SEQ ID NO: 4377),

CAGgcugagc (SEQ ID NO: 4378), CUGguggccc (SEQ ID NO: 4379), UGAguaagag (SEQ ID NO: 4380), CACguuagcu (SEQ ID NO: 4381), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGguagcuc (SEQ ID NO: 4382), UCGgugaguu (SEQ ID NO: 4383), GAGgcccuuc (SEQ ID NO: 4384), CAGguuaugc (SEQ ID NO: 4385), CCUguaagcu (SEQ ID NO: 4386), CAGgucuccu (SEQ ID NO: 4387), UAGguaggcu (SEQ ID NO: 4388), GGGguagggg (SEQ ID NO: 4389), AAGguaguga (SEQ ID NO: 4390), GAGguuguug (SEQ ID NO: 4391), CAGguugguu (SEQ ID NO: 1489), AAAguaagcc (SEQ ID NO: 16), ACAgugagug (SEQ ID NO: 562), UGGgugugau (SEQ ID NO: 4392), CCCguaacua (SEQ ID NO: 4393), AAGguguugc (SEQ ID NO: 408), AAAgcuggug (SEQ ID NO: 4394), GAGguauagu (SEQ ID NO: 4395), ACGguaagag (SEQ ID NO: 4396), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), GAGgccaguu (SEQ ID NO: 4397), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), UCGgugggag (SEQ ID NO: 4398), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), CCAguguggc (SEQ ID NO: 4399), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), UCUguagguc (SEQ ID NO: 4400), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), AAGgucaauu (SEQ ID NO: 4401), AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), GUCguaagaa (SEQ ID NO: 4402), GCGguaaguc (SEQ ID NO: 4403), CUGguagagc (SEQ ID NO: 4404), GAGgucgguc (SEQ ID NO: 4405), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120), AAGgcaagga (SEQ ID NO: 98), CAGgucgucu (SEQ ID NO: 4406), GGGguagggc (SEQ ID NO: 4407), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), GAGguagcug (SEQ ID NO: 1929), CUUgucagcu (SEQ ID NO: 4408), UAGguaaggc (SEQ ID NO: 2489), CUGguauuac (SEQ ID NO: 4409), UAAguacguc (SEQ ID NO: 4410), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), ACGgugaaag (SEQ ID NO: 4411), CCAgccaaua (SEQ ID NO: 4412), CAGguuuguc (SEQ ID NO: 4413), AAGguauaau (SEQ ID NO: 239), AAGgucuuag (SEQ ID NO: 4414), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AAGguuaggg (SEQ ID NO: 4415), CGGguaaauu (SEQ ID NO: 4416), CAGguaacgg (SEQ ID NO: 4417), AGAgugugua (SEQ ID NO: 4418), ACAguaaguu (SEQ ID NO: 549), GAUguaauuu (SEQ ID NO: 4419), GAGguaggga (SEQ ID NO: 1934), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), AAAgugagga (SEQ ID NO: 4420), AAGguagugc (SEQ ID NO: 234), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), GGAguaaaua (SEQ ID NO: 4421), GUGguaccca (SEQ ID NO: 4422), CAGguauugc (SEQ ID NO: 4423), GAUgugaggg (SEQ ID NO: 4424), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAGgugucuc (SEQ ID NO: 1428), AAGguaacag (SEQ ID NO: 4425), UUGguaaaag (SEQ ID NO: 4426), CAGguaucau (SEQ ID NO: 1240), ACGgugagac (SEQ ID NO: 4427), CUGguaugac (SEQ ID NO: 4428), CAGguucacu (SEQ ID NO: 4429), GAGgugauca (SEQ ID NO: 4430), AGUguaaguc (SEQ ID NO: 4431), AACguaagua (SEQ ID NO: 4432), AAAgugagug (SEQ ID NO: 60), GAGguacagg (SEQ ID NO: 4433), CAAguaauga (SEQ ID NO: 4434), GAUguaagga (SEQ ID NO: 4435), UCAguucccc (SEQ ID NO: 4436), GCGguaagga (SEQ ID NO: 4437), UAGguacuaa (SEQ ID NO: 4438), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), ACUguaagug (SEQ ID NO: 4439), UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), CAGguagggu (SEQ ID NO: 1219), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugugcu (SEQ ID NO: 4440), AAGgugguga (SEQ ID NO: 4441), ACGgugcgcc (SEQ ID NO: 4442), AAGguauugc (SEQ ID NO: 4443), GGGguaugug (SEQ ID NO: 2267), CAGgugggcu (SEQ ID NO: 1408), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), AACgugaaua (SEQ ID NO: 4444), CAGguaaugg (SEQ ID

NO: 1154), UAGguaugau (SEQ ID NO: 4445), CAGgcaggug (SEQ ID NO: 1108), GGGguugguc (SEQ ID NO: 4446), AAGguauggg (SEQ ID NO: 262), UAAgugaggc (SEQ ID NO: 4447), CAAgugaucg (SEQ ID NO: 4448), AAAguacggg (SEQ ID NO: 4449), AGAgcuacag (SEQ ID NO: 4450), GAGgugggaa (SEQ ID NO: 2054), CAGguacuuu (SEQ ID NO: 1195), GAGgugagag (SEQ ID NO: 2016), CAGguagguc (SEQ ID NO: 1221), UGGguacagc (SEQ ID NO: 4451), AAGgugucag (SEQ ID NO: 396), AAGgcaagaa (SEQ ID NO: 4452), GAGguaaaca (SEQ ID NO: 4453), AAGguaaagu (SEQ ID NO: 129), AAGguaguca (SEQ ID NO: 4454), CUGguauguc (SEQ ID NO: 4455), GAGguauggg (SEQ ID NO: 1963), AAGguauugu (SEQ ID NO: 273), CUGguacuga (SEQ ID NO: 4456), GAGguaagcu (SEQ ID NO: 1888), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), CAGguucgug (SEQ ID NO: 4457), AAGguauggu (SEQ ID NO: 4458), CAGgugagca (SEQ ID NO: 1337), UGGguaaauu (SEQ ID NO: 2827), UGUguaggug (SEQ ID NO: 4459), UGUgugagcc (SEQ ID NO: 2921), CUGguaauau (SEQ ID NO: 4460), AAAguauguu (SEQ ID NO: 45), UGUguaagaa (SEQ ID NO: 2903), CUAgugagaa (SEQ ID NO: 4461), AGGguagguc (SEQ ID NO: 757), AAGgugggug (SEQ ID NO: 385), UCGguaagug (SEQ ID NO: 4462), AGUguaaaua (SEQ ID NO: 812), GAUguaagug (SEQ ID NO: 2122), AAGguuagug (SEQ ID NO: 424), UAGguaagca (SEQ ID NO: 2485), CAAgugagaa (SEQ ID NO: 1061), AGUguaagua (SEQ ID NO: 819), CAGgugaauc (SEQ ID NO: 1321), UGGgugagac (SEQ ID NO: 2868), AAGguagggc (SEQ ID NO: 224), CUGguuugug (SEQ ID NO: 1788), GCGguagggc (SEQ ID NO: 4463), GAGguaaucc (SEQ ID NO: 4464), AUUguaauaa (SEQ ID NO: 4465), CUGgugaaua (SEQ ID NO: 1748), AAGguuuaaa (SEQ ID NO: 4466), CCUguacugu (SEQ ID NO: 4467), GCGgugagcg (SEQ ID NO: 4468), AAGguaaucc (SEQ ID NO: 162), UAUgugagua (SEQ ID NO: 2671), CCCgugagug (SEQ ID NO: 1573), CAGgugcaga (SEQ ID NO: 1363), CAGgucaguu (SEQ ID NO: 1284), CAGguaggcu (SEQ ID NO: 4469), AAAguaagug (SEQ ID NO: 23), UAGguugguc (SEQ ID NO: 4470), CAGguugccu (SEQ ID NO: 4471), AAGguaugga (SEQ ID NO: 260), GGUguggacg (SEQ ID NO: 4472), AAAgugagaa (SEQ ID NO: 51), AGGgugagag (SEQ ID NO: 788), GAUguggcau (SEQ ID NO: 4473), UCGguaaggu (SEQ ID NO: 4474), GAGgugcguc (SEQ ID NO: 4475), CGGgugaguc (SEQ ID NO: 4476), AAGguacggg (SEQ ID NO: 190), GAGguucuug (SEQ ID NO: 4477), AAGgugcuug (SEQ ID NO: 4478), UAGguaugua (SEQ ID NO: 2551), AUGgucagca (SEQ ID NO: 4479), CGGguacuca (SEQ ID NO: 4480), AGGgugagga (SEQ ID NO: 792), AUCgugagua (SEQ ID NO: 869), UCAguaagua (SEQ ID NO: 2689), UAGguaaaua (SEQ ID NO: 2469), AAGguaauug (SEQ ID NO: 170), GAAgucagug (SEQ ID NO: 1835), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160), AAAguuaauc (SEQ ID NO: 4481), AGCgugagcg (SEQ ID NO: 4482), CCGgcuggug (SEQ ID NO: 4483), AGUguaauuu (SEQ ID NO: 4484), UGAgccacuc (SEQ ID NO: 4485), GGGgucugua (SEQ ID NO: 4486), AUGgcauguc (SEQ ID NO: 4487), CGGguaaaga (SEQ ID NO: 4488), AGGguagcau (SEQ ID NO: 4489), CGGguaggag (SEQ ID NO: 1631), GAGguucgug (SEQ ID NO: 4490), UAAguuauuc (SEQ ID NO: 4491), UAUguaagau (SEQ ID NO: 2650), AAGguaguuu (SEQ ID NO: 237), CAGgugguau (SEQ ID NO: 4492), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), CAGgugaagu (SEQ ID NO: 4493), GUAguaauua (SEQ ID NO: 4494), AUGguuggug (SEQ ID NO: 4495), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557), UAGgugagag (SEQ ID NO: 2589), AUGgugaggc (SEQ ID

NO: 959), AAAguuagug (SEQ ID NO: 72), AAGgugccuu (SEQ ID NO: 4496), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546), CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CUGguggguu (SEQ ID NO: 1774), AUGguaagga (SEQ ID NO: 896), UCUguaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCCgugaguu (SEQ ID NO: 4497), AAAgcaggua (SEQ ID NO: 4498), UAUgugagug (SEQ ID NO: 2672), CAGguggagg (SEQ ID NO: 4499), CAGguuagac (SEQ ID NO: 4500), AUAguaagac (SEQ ID NO: 846), AAGguguugu (SEQ ID NO: 4501), GAGgucugug (SEQ ID NO: 4502), AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), CAUguaaguu (SEQ ID NO: 1524), CUGguaauua (SEQ ID NO: 4503), CAGguaggcg (SEQ ID NO: 4504), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), AAUguaggua (SEQ ID NO: 4505), UAGguuagca (SEQ ID NO: 4506), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GAGguauugc (SEQ ID NO: 4507), AUUguacaca (SEQ ID NO: 4508), GAAguaggua (SEQ ID NO: 4509), GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), UAGguaugug (SEQ ID NO: 2553), GAGgugaaua (SEQ ID NO: 2007), GAGgugggau (SEQ ID NO: 2056), AAGguaaucu (SEQ ID NO: 163), GGUgugaguu (SEQ ID NO: 4510), AACgugaguu (SEQ ID NO: 4511), GAGguaaccg (SEQ ID NO: 4512), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), AUUguaagaa (SEQ ID NO: 4513), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), CCAguaucgu (SEQ ID NO: 4514), CCGgugggug (SEQ ID NO: 4515), GAGguagugu (SEQ ID NO: 4516), ACGgugggaa (SEQ ID NO: 4517), GAGgugaccu (SEQ ID NO: 2011), CACguaugua (SEQ ID NO: 4518), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AAUguaaguc (SEQ ID NO: 490), AAAguuaagu (SEQ ID NO: 70), CAUgugagug (SEQ ID NO: 1541), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), GCGguaugac (SEQ ID NO: 4519), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CCGguauuuu (SEQ ID NO: 4520), GAGguagaac (SEQ ID NO: 4521), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), CAGgcgcgug (SEQ ID NO: 4522), CAAguaaguc (SEQ ID NO: 1027), AGUguaagau (SEQ ID NO: 816), AAGguucuac (SEQ ID NO: 4523), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), GAGguagcag (SEQ ID NO: 4524), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162), CCGguaaaga (SEQ ID NO: 1574), UAAgugcugu (SEQ ID NO: 4525), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), CUCguaaggu (SEQ ID NO: 4526), CAGgucagcu (SEQ ID NO: 4527), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), AGGgugcagg (SEQ ID NO: 4528), GAGgugaaac (SEQ ID NO: 4529), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AAUguaugcc (SEQ ID NO: 4530), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), AAGguaauga (SEQ ID NO: 164), UCUgcucaau (SEQ ID NO: 4531), ACGguaaugu (SEQ ID NO: 4532), AAGguaguug (SEQ ID NO: 4533), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580), CAGgugauga (SEQ ID NO: 4534), GAGguaacac (SEQ ID NO: 4535), GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), AGGgugugac (SEQ ID NO: 4536), GAGgcaauaa (SEQ ID NO: 4537), GUGguaaagc (SEQ ID NO: 4538), CUGgugggcg (SEQ ID NO: 4539), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), UCGgucagca (SEQ ID NO: 4540), AUGgugauua (SEQ ID NO: 4541), CGAgugugua (SEQ ID NO: 4542), CAGguuggug (SEQ ID NO: 1488), AGCgcaagua (SEQ ID NO: 4543), UGGguacguu (SEQ ID NO: 4544), GAGguauuug (SEQ ID NO: 1974), AGUguacaua (SEQ ID NO: 4545), AUGguaagua (SEQ ID NO: 898), ACAguagguu (SEQ ID NO: 4546), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), UUGgugaagu (SEQ ID NO: 4547), AAAguaugua (SEQ ID NO: 43),

UGGguaagga (SEQ ID NO: 4548), UAGgugccuu (SEQ ID NO: 4549), и CCUgugggug (SEQ ID NO: 4550).

Additional exemplary gene sequences и splice site sequences (e.g., 5' splice site sequences) include UCCguaaguu (SEQ ID NO: 4551), GUGguaaacg (SEQ ID NO: 4552), CGGgugcggu (SEQ ID NO: 4553), CAUguacuuc (SEQ ID NO: 4554), AGAguaaagg (SEQ ID NO: 4555), CGCgugagua (SEQ ID NO: 4556), AGAgugggca (SEQ ID NO: 4557), AGAguaagcc (SEQ ID NO: 4558), AGAguaaaca (SEQ ID NO: 4559), GUGguuauga (SEQ ID NO: 4560), AGGguaauaa (SEQ ID NO: 4561), UGAguaagac (SEQ ID NO: 4562), AGAguuuguu (SEQ ID NO: 4563), CGGgucugca (SEQ ID NO: 4564), CAGguaaguc (SEQ ID NO: 4565), AAGguagaau (SEQ ID NO: 4566), CAGgucccuc (SEQ ID NO: 4567), AGAguaaugg (SEQ ID NO: 4568), GAGgucuaag (SEQ ID NO: 4569), AGAguagagu (SEQ ID NO: 4570), AUGgucagua (SEQ ID NO: 4571), GAGgccuggg (SEQ ID NO: 4572), AAGguguggc (SEQ ID NO: 4573), AGAgugaucu (SEQ ID NO: 4574), AAGguaucca (SEQ ID NO: 4575), UUCguaagua (SEQ ID NO: 4576), UAAgugggug (SEQ ID NO: 4577), GCCgugaacg (SEQ ID NO: 4578), GAGguugugg (SEQ ID NO: 4579), UAUguaugca (SEQ ID NO: 4580), UGUguaacaa (SEQ ID NO: 4581), AGGguauuag (SEQ ID NO: 4582), UGAguauauc (SEQ ID NO: 4583), AGAguuugug (SEQ ID NO: 4584), GAGgucgcug (SEQ ID NO: 4585), GAGgucaucg (SEQ ID NO: 4586), ACGguaaagc (SEQ ID NO: 4587), UGAguacuug (SEQ ID NO: 4588), CGAgucgccg (SEQ ID NO: 4589), CUGguacguc (SEQ ID NO: 4590), AGGguauugc (SEQ ID NO: 4591), GAAgugaaug (SEQ ID NO: 4592), CAGaugaguc (SEQ ID NO: 4593), UGGguauugg (SEQ ID NO: 4594), UGAguaaaga (SEQ ID NO: 4595), GUGguuccug (SEQ ID NO: 4596), UGAgcaagua (SEQ ID NO: 4597), UAUguaagag (SEQ ID NO: 4598), AAGgucuugc (SEQ ID NO: 4599), AAAgcaugug (SEQ ID NO: 4600), AGAguacagu (SEQ ID NO: 4601), GUGguaaucc (SEQ ID NO: 4602), CAGguagagg (SEQ ID NO: 4603), AAGguacaac (SEQ ID NO: 4604), UGGgcagcau (SEQ ID NO: 4605), CCGgucauca (SEQ ID NO: 4606), CCGguuugua (SEQ ID NO: 4607), UGAguaaggg (SEQ ID NO: 4608), GAAguaugua (SEQ ID NO: 4609), GGGguagcuc (SEQ ID NO: 4610), GCUguacaua (SEQ ID NO: 4611), CUGgucucuu (SEQ ID NO: 4612), GUGguaaaug (SEQ ID NO: 4613), AUCguaagug (SEQ ID NO: 4614), GAGgcaugua (SEQ ID NO: 4615), AAGgucuccc (SEQ ID NO: 4616), UGGgugcguu (SEQ ID NO: 4617), UGUguagguu (SEQ ID NO: 4618), GAAgugagca (SEQ ID NO: 4619), GGUguaauuu (SEQ ID NO: 4620), CUGgugaaau (SEQ ID NO: 4621), AUCguaaguc (SEQ ID NO: 4622), AGAguaaucc (SEQ ID NO: 4623), GGAguagguc (SEQ ID NO: 4624), GAGguaccaa (SEQ ID NO: 4625), CUUguaggug (SEQ ID NO: 4626), AAGguauaag (SEQ ID NO: 4627), AGAguuggua (SEQ ID NO: 4628), AUGguuugug (SEQ ID NO: 4629), UGGgucagau (SEQ ID NO: 4630), AGAguaggac (SEQ ID NO: 4631), AGAguagugu (SEQ ID NO: 4632), AGAguaggag (SEQ ID NO: 4633), CAGgucucua (SEQ ID NO: 4634), AAGguggaug (SEQ ID NO: 4635), UGGguaucaa (SEQ ID NO: 4636), GAUguaugga (SEQ ID NO: 4637), AAGguguuuc (SEQ ID NO: 4638), GCAguguaaa (SEQ ID NO: 4639), UUAguaugua (SEQ ID NO: 4640), UCUguaugca (SEQ ID NO: 4641), AAUguaaaau (SEQ ID NO: 4642), AGAguaaauu (SEQ ID NO: 4643), GGGguacuuu (SEQ ID NO: 4644), GAAguuugau (SEQ ID NO: 4645), AAAguagauu (SEQ ID NO: 4646), UGUguagagu (SEQ ID NO: 4647), UGGguaagcg (SEQ ID NO: 4648), CGGguucagg

(SEQ ID NO: 4649), AGGguacgac (SEQ ID NO: 4650), UCGguaagaa (SEQ ID NO: 4651), AGGguuggca (SEQ ID NO: 4652), AAAguacagu (SEQ ID NO: 4653), UAAguuaagg (SEQ ID NO: 4654), AUGguaaugu (SEQ ID NO: 4655), GUGguuuuac (SEQ ID NO: 4656), AGAguaacaa (SEQ ID NO: 4657), AAGguagccc (SEQ ID NO: 4658), GCGgugaggc (SEQ ID NO: 4659), AUGguucagc (SEQ ID NO: 4660), AAGguacuua (SEQ ID NO: 4661), AAGguccgug (SEQ ID NO: 4662), UAGguaagcg (SEQ ID NO: 4663), AUGguaccuu (SEQ ID NO: 4664), GCCguggugg (SEQ ID NO: 4665), CUGgugcguc (SEQ ID NO: 4666), CAGguggaaa (SEQ ID NO: 4667), AAAgucugua (SEQ ID NO: 4668), GAGguaaccc (SEQ ID NO: 4669), AGAguauggg (SEQ ID NO: 4670), UAUgccccug (SEQ ID NO: 4671), AAGgugccag (SEQ ID NO: 4672), ACGgugcggc (SEQ ID NO: 4673), AGGguacuga (SEQ ID NO: 4674), AGAguaagcg (SEQ ID NO: 4675), CUGgcaaggg (SEQ ID NO: 4676), CCAgugugug (SEQ ID NO: 4677), GAGguagacg (SEQ ID NO: 4678), CGGgugcggg (SEQ ID NO: 4679), GAUguaagcu (SEQ ID NO: 4680), AUUguauuua (SEQ ID NO: 4681), UGCgugagug (SEQ ID NO: 4682), CUGgucuaua (SEQ ID NO: 4683), GAGgugcuag (SEQ ID NO: 4684), GAGgugccau (SEQ ID NO: 4685), CAGguacguc (SEQ ID NO: 4686), GAGguucagc (SEQ ID NO: 4687), AACguaagaa (SEQ ID NO: 4688), AGAguaguac (SEQ ID NO: 4689), AAGguaacgg (SEQ ID NO: 4690), UAGgugugac (SEQ ID NO: 4691), CCGguaauag (SEQ ID NO: 4692), CAGguaccag (SEQ ID NO: 4693), UUUguaauug (SEQ ID NO: 4694), AAUguacgaa (SEQ ID NO: 4695), CAGguaauga (SEQ ID NO: 4696), AUCgucaagg (SEQ ID NO: 4697), CUGguagaug (SEQ ID NO: 4698), GGGgugcagu (SEQ ID NO: 4699), AGUgugagaa (SEQ ID NO: 4700), GGGguuuuau (SEQ ID NO: 4701), CCUgucccu (SEQ ID NO: 4702), AUUgugaagu (SEQ ID NO: 4703), AAGguaaacg (SEQ ID NO: 4704), UACgucgugg (SEQ ID NO: 4705), AAGgugccau (SEQ ID NO: 4706), GGGgucccag (SEQ ID NO: 4707), UAUguauggu (SEQ ID NO: 4708), CGGguaauua (SEQ ID NO: 4709), CGGguacucc (SEQ ID NO: 4710), CAGgugacuu (SEQ ID NO: 4711), AGUgugguu (SEQ ID NO: 4712), AGAguauggc (SEQ ID NO: 4713), AAGgccaaca (SEQ ID NO: 4714), AAAgcaagua (SEQ ID NO: 4715), UCAguagguc (SEQ ID NO: 4716), GUGguggcgg (SEQ ID NO: 4717), CAUguauccu (SEQ ID NO: 4718), UCGgugagcc (SEQ ID NO: 4719), AUAguugggu (SEQ ID NO: 4720), AAUguuagcu (SEQ ID NO: 4721), AUGgugaaug (SEQ ID NO: 4722), CGGguaaugu (SEQ ID NO: 4723), UCUguaggug (SEQ ID NO: 4724), CCGgugaggc (SEQ ID NO: 4725), UGAguccacu (SEQ ID NO: 4726), CUAguaagag (SEQ ID NO: 4727), CGGgugggggc (SEQ ID NO: 4728), CGAguaagca (SEQ ID NO: 4729), UGUgccaauu (SEQ ID NO: 4730), UCGguaagcc (SEQ ID NO: 4731), UAUguaggug (SEQ ID NO: 4732), UUGgugggcc (SEQ ID NO: 4733), GAGgcugggc (SEQ ID NO: 4734), AGAguaacuu (SEQ ID NO: 4735), ACGguagguc (SEQ ID NO: 4736), CAGgcccaga (SEQ ID NO: 4737), CCGgugggguu (SEQ ID NO: 4738), AAGgugacgg (SEQ ID NO: 4739), GGGguacagc (SEQ ID NO: 4740), CAUguaaguc (SEQ ID NO: 4741), AUUgugagaa (SEQ ID NO: 4742), UGUguaagga (SEQ ID NO: 4743), UUUguaagau (SEQ ID NO: 4744), AGGgucauuu (SEQ ID NO: 4745), UGGguuuguu (SEQ ID NO: 4746), CGAguaagcc (SEQ ID NO: 4747), GUGgugugua (SEQ ID NO: 4748), AUGguauaac (SEQ ID NO: 4749), UGGguacgua (SEQ ID NO: 4750), AAAguagagu (SEQ ID NO: 4751), UCGguaacug (SEQ ID NO: 4752), AGAguaauga (SEQ ID NO: 4753), AUGgugggguc (SEQ ID NO: 4754), AGAguaauau (SEQ ID NO: 4755),

CAGguacugg (SEQ ID NO: 4756), UAAgucaguu (SEQ ID NO: 4757), GCGguagaga (SEQ ID NO: 4758), AAGgugaugg (SEQ ID NO: 4759), ACAguauguu (SEQ ID NO: 4760), GAUguacguc (SEQ ID NO: 4761), UAGguuucuc (SEQ ID NO: 4762), GAGgcauggg (SEQ ID NO: 4763), AUAgcuaagu (SEQ ID NO: 4764), GUAgucugua (SEQ ID NO: 4765), AAGgugaacg (SEQ ID NO: 4766), GUGguggucg (SEQ ID NO: 4767), GAGguugauc (SEQ ID NO: 4768), UGAgugggguu (SEQ ID NO: 4769), ACUguacgug (SEQ ID NO: 4770), CUGgugacug (SEQ ID NO: 4771), CAAguuaagc (SEQ ID NO: 4772), GAGguaccca (SEQ ID NO: 4773), AACguaacuu (SEQ ID NO: 4774), CAGguuacua (SEQ ID NO: 4775), AGAguuaguc (SEQ ID NO: 4776), UGGgcacguc (SEQ ID NO: 4777), AGUguauggu (SEQ ID NO: 4778), AAGguugcaa (SEQ ID NO: 4779), CAGguuguua (SEQ ID NO: 4780), AAGgcauccc (SEQ ID NO: 4781), GAUguaaggc (SEQ ID NO: 4782), AGGguacggg (SEQ ID NO: 4783), GAGgucaaag (SEQ ID NO: 4784), CAAgugagcg (SEQ ID NO: 4785), AGAguaaucu (SEQ ID NO: 4786), UCGguagcug (SEQ ID NO: 4787), AAAguaguag (SEQ ID NO: 4788), CAGguucguc (SEQ ID NO: 4789), CGUguaugaa (SEQ ID NO: 4790), AGUguaaaaa (SEQ ID NO: 4791), AAGgucucac (SEQ ID NO: 4792), UAGguggagc (SEQ ID NO: 4793), UGAguaggug (SEQ ID NO: 4794), AGAguaugcc (SEQ ID NO: 4795), GAGguugcau (SEQ ID NO: 4796), CAAguaagag (SEQ ID NO: 4797), UCUgugugcc (SEQ ID NO: 4798), GAGgugaugc (SEQ ID NO: 4799), GGGgugauaa (SEQ ID NO: 4800), CCCgugagcc (SEQ ID NO: 4801), AGAguaacug (SEQ ID NO: 4802), GCGguaagua (SEQ ID NO: 4803), AGAguacauc (SEQ ID NO: 4804), UCGgucuggg (SEQ ID NO: 4805), UAAguaucuc (SEQ ID NO: 4806), GGCguagguu (SEQ ID NO: 4807), AGAguacgcc (SEQ ID NO: 4808), GAUgucuucu (SEQ ID NO: 4809), AGGgcaaggu (SEQ ID NO: 4810), CGAguaugau (SEQ ID NO: 4811), AUGguagagu (SEQ ID NO: 4812), CAAguacgag (SEQ ID NO: 4813), UCGguaugau (SEQ ID NO: 4814), CCGguguguu (SEQ ID NO: 4815), AGGgucugug (SEQ ID NO: 4816), GGAguaggcu (SEQ ID NO: 4817), AAGgucuaug (SEQ ID NO: 4818), GCAgugcgug (SEQ ID NO: 4819), UGGgugagaa (SEQ ID NO: 4820), AGGguaaagu (SEQ ID NO: 4821), GAGguaggac (SEQ ID NO: 4822), CUAguaagca (SEQ ID NO: 4823), UUAguaggcu (SEQ ID NO: 4824), CUGgugggau (SEQ ID NO: 4825), CUGguuagua (SEQ ID NO: 4826), AAGguacgug (SEQ ID NO: 4827), CGGgugagau (SEQ ID NO: 4828), AAGgugcaug (SEQ ID NO: 4829), AAUgugggcu (SEQ ID NO: 4830), CAGguugacu (SEQ ID NO: 4831), CAGguuacag (SEQ ID NO: 4832), GCGguaacau (SEQ ID NO: 4833), AUUgucaguc (SEQ ID NO: 4834), CAAguauaca (SEQ ID NO: 4835), GAUguccgcc (SEQ ID NO: 4836), AAGgugcgga (SEQ ID NO: 4837), AACguaagag (SEQ ID NO: 4838), UGGguuggua (SEQ ID NO: 4839), CAAguguaag (SEQ ID NO: 4840), GUGguaacgu (SEQ ID NO: 4841), CUGgugauca (SEQ ID NO: 4842), AGGgugggge (SEQ ID NO: 4843), UCGguaaaga (SEQ ID NO: 4844), CAGguacacc (SEQ ID NO: 4845), CGGguaaggg (SEQ ID NO: 4846), CAAguuugcu (SEQ ID NO: 4847), ACAgugcgug (SEQ ID NO: 4848), UUGguauggg (SEQ ID NO: 4849), GAGgcucauc (SEQ ID NO: 4850), CUGguaauag (SEQ ID NO: 4851), AUGguggaua (SEQ ID NO: 4852), UCAgugaauu (SEQ ID NO: 4853), AAUguaauua (SEQ ID NO: 4854), GCAgucuaaa (SEQ ID NO: 4855), AAGguauucu (SEQ ID NO: 4856), GAGgucauca (SEQ ID NO: 4857), UGGguccaug (SEQ ID NO: 4858), AGAguuugua (SEQ ID NO: 4859), AGGguagacu (SEQ ID NO: 4860), AAGguaggac (SEQ ID NO: 4861), UGUguguuga (SEQ ID

NO: 4862), UCAguacgug (SEQ ID NO: 4863), AUGgucucuc (SEQ ID NO: 4864), UGAguuagua (SEQ ID NO: 4865), UGAguaaagu (SEQ ID NO: 4866), GAGgugaccg (SEQ ID NO: 4867), GAGguauauc (SEQ ID NO: 4868), CAGgugccau (SEQ ID NO: 4869), AGAgugguga (SEQ ID NO: 4870), GUUguaagaa (SEQ ID NO: 4871), AGAguaaaua (SEQ ID NO: 4872), AGGgugaagg (SEQ ID NO: 4873), CUGguagauu (SEQ ID NO: 4874), GAGguucagg (SEQ ID NO: 4875), AGGgucuuca (SEQ ID NO: 4876), CUGguaaccu (SEQ ID NO: 4877), ACAguacuga (SEQ ID NO: 4878), AGAgugggguc (SEQ ID NO: 4879), AUGguaugag (SEQ ID NO: 4880), AAGguuauau (SEQ ID NO: 4881), AGAguauagu (SEQ ID NO: 4882), AAAguaugaa (SEQ ID NO: 4883), UAGguggcua (SEQ ID NO: 4884), ACCguauggg (SEQ ID NO: 4885), AAAguauaau (SEQ ID NO: 4886), UUUguauggc (SEQ ID NO: 4887), GGGgucgcgu (SEQ ID NO: 4888), GUGgugguuu (SEQ ID NO: 4889), CAGguuugac (SEQ ID NO: 4890), GGAguaggcg (SEQ ID NO: 4891), GAGguacccu (SEQ ID NO: 4892), AUGgugugca (SEQ ID NO: 4893), GUGguuggug (SEQ ID NO: 4894), AAAguaugcu (SEQ ID NO: 4895), UAAguuacau (SEQ ID NO: 4896), ACAguaugag (SEQ ID NO: 4897), GGAguauguu (SEQ ID NO: 4898), UUUgugagaa (SEQ ID NO: 4899), AAUgugcguu (SEQ ID NO: 4900), CAGguagagu (SEQ ID NO: 4901), AUGguguuaa (SEQ ID NO: 4902), CAUgugcguc (SEQ ID NO: 4903), AUAguuggau (SEQ ID NO: 4904), GAGguacgua (SEQ ID NO: 4905), GUUgugagaa (SEQ ID NO: 4906), CAAguacauc (SEQ ID NO: 4907), GAGguaguuu (SEQ ID NO: 4908), ACUguacaga (SEQ ID NO: 4909), CCGguuguga (SEQ ID NO: 4910), UGGgucagug (SEQ ID NO: 4911), GUAguaagaa (SEQ ID NO: 4912), GACguacuuu (SEQ ID NO: 4913), AGAgucaguc (SEQ ID NO: 4914), UAGguuaguu (SEQ ID NO: 4915), AGGgcagcag (SEQ ID NO: 4916), AAGguccuac (SEQ ID NO: 4917), AAUguaauug (SEQ ID NO: 4918), CAGgugcggg (SEQ ID NO: 4919), CUGguaaugg (SEQ ID NO: 4920), CAAguagccc (SEQ ID NO: 4921), GAAgucaguu (SEQ ID NO: 4922), ACAguaauug (SEQ ID NO: 4923), UUAguuagua (SEQ ID NO: 4924), CCUguauuuu (SEQ ID NO: 4925), AUCguaagaa (SEQ ID NO: 4926), CCAgugagca (SEQ ID NO: 4927), GAAguaaggc (SEQ ID NO: 4928), UGAgugggua (SEQ ID NO: 4929), UCAgugguag (SEQ ID NO: 4930), UCUguacagg (SEQ ID NO: 4931), CGAgugagug (SEQ ID NO: 4932), UCCguaugug (SEQ ID NO: 4933), CAUgccguuu (SEQ ID NO: 4934), AAAgugacuu (SEQ ID NO: 4935), AGAguaggca (SEQ ID NO: 4936), GAAguaagag (SEQ ID NO: 4937), CAGgcagguu (SEQ ID NO: 4938), UUGguagagc (SEQ ID NO: 4939), AAGguggaaa (SEQ ID NO: 4940), GAGgcagguc (SEQ ID NO: 4941), AUGguacgac (SEQ ID NO: 4942), AGGguaggaa (SEQ ID NO: 4943), AGGguaggua (SEQ ID NO: 4944), UUGguaaggu (SEQ ID NO: 4945), AUGguacaga (SEQ ID NO: 4946), CAGguagagc (SEQ ID NO: 4947), UAGguaaggu (SEQ ID NO: 4948), GGGguuagag (SEQ ID NO: 4949), AAGguaucaa (SEQ ID NO: 4950), GAGguagccc (SEQ ID NO: 4951), CAGgugccuc (SEQ ID NO: 4952), GCAguaagag (SEQ ID NO: 4953), ACGguagagu (SEQ ID NO: 4954), UGGguaaugg (SEQ ID NO: 4955), CUGgucaguu (SEQ ID NO: 4956), GUGguacauu (SEQ ID NO: 4957), AAAguagguu (SEQ ID NO: 4958), AAGgccaaga (SEQ ID NO: 4959), CGGgugggca (SEQ ID NO: 4960), ACGguccggg (SEQ ID NO: 4961), CGAguaugag (SEQ ID NO: 4962), CUGguaugcc (SEQ ID NO: 4963), GAGguggaug (SEQ ID NO: 4964), CAGgccuuuc (SEQ ID NO: 4965), AAAguacauc (SEQ ID NO: 4966), AAAguaauca (SEQ ID NO: 4967), GAGguaacug (SEQ ID NO: 4968), CUGguaaaga

(SEQ ID NO: 4969), CGUguaagca (SEQ ID NO: 4970), UGGgcaagua (SEQ ID NO: 4971), GCGguggcga (SEQ ID NO: 4972), GAGguggccg (SEQ ID NO: 4973), AUUgcaugca (SEQ ID NO: 4974), ACGgugacug (SEQ ID NO: 4975), CAGgucagau (SEQ ID NO: 4976), AGAguaacuc (SEQ ID NO: 4977), UGAguaacag (SEQ ID NO: 4978), AAGguacccg (SEQ ID NO: 4979), AGGguaggcu (SEQ ID NO: 4980), GGGgcaggac (SEQ ID NO: 4981), CCUguaagug (SEQ ID NO: 4982), AUUguaagug (SEQ ID NO: 4983), ACUguacgag (SEQ ID NO: 4984), GUAguagugu (SEQ ID NO: 4985), AGAguaugag (SEQ ID NO: 4986), UCAguguggg (SEQ ID NO: 4987), UGGguauaua (SEQ ID NO: 4988), UAGguagcua (SEQ ID NO: 4989), GGGguaaaga (SEQ ID NO: 4990), AGGguuacuu (SEQ ID NO: 4991), CAUguaaaug (SEQ ID NO: 4992), GGAguaguaa (SEQ ID NO: 4993), CAGgucaauc (SEQ ID NO: 4994), CGGguuagug (SEQ ID NO: 4995), UAGguacaug (SEQ ID NO: 4996), UAGguuaaga (SEQ ID NO: 4997), UGGguaccuu (SEQ ID NO: 4998), CGGguggaca (SEQ ID NO: 4999), CAGgucuuac (SEQ ID NO: 5000), AAGguggagc (SEQ ID NO: 5001), AUGguaacca (SEQ ID NO: 5002), UCGguaaguu (SEQ ID NO: 5003), UAUguacaaa (SEQ ID NO: 5004), AAUguagauu (SEQ ID NO: 5005), GUAgcuagua (SEQ ID NO: 5006), AAGguauugg (SEQ ID NO: 5007), GAGgucuuug (SEQ ID NO: 5008), GAAguucagg (SEQ ID NO: 5009), UGGguaucac (SEQ ID NO: 5010), AGAguacugg (SEQ ID NO: 5011), CAGguuaaug (SEQ ID NO: 5012), AGGguacgug (SEQ ID NO: 5013), AGGgcacagg (SEQ ID NO: 5014), CUGguuaguu (SEQ ID NO: 5015), UUGguacgag (SEQ ID NO: 5016), ACGgugauca (SEQ ID NO: 5017), CCUgugagag (SEQ ID NO: 5018), GAGgugaagu (SEQ ID NO: 5019), AAGguacauc (SEQ ID NO: 5020), UCUguaugug (SEQ ID NO: 5021), UUGguggaag (SEQ ID NO: 5022), UGGgcagguu (SEQ ID NO: 5023), GAAguggagc (SEQ ID NO: 5024), ACAguaagac (SEQ ID NO: 5025), CGGguaccaa (SEQ ID NO: 5026), CAAguacguc (SEQ ID NO: 5027), AGAgugaggg (SEQ ID NO: 5028), CGGguaagaa (SEQ ID NO: 5029), AAUguaggug (SEQ ID NO: 5030), AUCgugugcu (SEQ ID NO: 5031), UAGgucaugg (SEQ ID NO: 5032), CAGguuuuga (SEQ ID NO: 5033), AAGgcaugca (SEQ ID NO: 5034), GAGgugcugc (SEQ ID NO: 5035), AAGguuaaua (SEQ ID NO: 5036), CAGguucauc (SEQ ID NO: 5037), GCGguaggug (SEQ ID NO: 5038), GACgugagua (SEQ ID NO: 5039), CAGgucuacu (SEQ ID NO: 5040), UUGguaugag (SEQ ID NO: 5041), AGCgugggca (SEQ ID NO: 5042), AUGguaaggu (SEQ ID NO: 5043), AUGguaccuc (SEQ ID NO: 5044), UUGguauggu (SEQ ID NO: 5045), UAUguaugaa (SEQ ID NO: 5046), UGGguauggg (SEQ ID NO: 5047), GAUguaaaua (SEQ ID NO: 5048), CCGguaaguu (SEQ ID NO: 5049), GAGgucugaa (SEQ ID NO: 5050), GAGgugcgag (SEQ ID NO: 5051), CUGgucagcc (SEQ ID NO: 5052), CAGguuuugu (SEQ ID NO: 5053), CGGguggugu (SEQ ID NO: 5054), UAAguuagua (SEQ ID NO: 5055), UUUgugugug (SEQ ID NO: 5056), CAGguuaacc (SEQ ID NO: 5057), UUGguacuuu (SEQ ID NO: 5058), GCUguaaggc (SEQ ID NO: 5059), AGGguggcug (SEQ ID NO: 5060), GAUguaaaaa (SEQ ID NO: 5061), AAGgucaaaa (SEQ ID NO: 5062), CAGguagcgc (SEQ ID NO: 5063), CAGguuuggc (SEQ ID NO: 5064), GAGgugguuu (SEQ ID NO: 5065), CGGguaaaua (SEQ ID NO: 5066), CUGguucggu (SEQ ID NO: 5067), GGAgugagcc (SEQ ID NO: 5068), AAGgugcgcg (SEQ ID NO: 5069), GAAguacauc (SEQ ID NO: 5070), AGUgucugua (SEQ ID NO: 5071), CCCgugagcu (SEQ ID NO: 5072), GAGguucaca (SEQ ID NO: 5073), CUAgugggua (SEQ ID NO: 5074), GAGguaacua (SEQ ID NO: 5075),

UCGguauguc (SEQ ID NO: 5076), UAAguauuug (SEQ ID NO: 5077), CAGguaagcg (SEQ ID NO: 5078), GAGgugguaa (SEQ ID NO: 5079), CGAguaagag (SEQ ID NO: 5080), CCGguaagcu (SEQ ID NO: 5081), GAGgucuugu (SEQ ID NO: 5082), AAGgugggguc (SEQ ID NO: 5083), CACguaagug (SEQ ID NO: 5084), AGUguaauga (SEQ ID NO: 5085), AAAgugugua (SEQ ID NO: 5086), GGAgugccaa (SEQ ID NO: 5087), CACgugaguu (SEQ ID NO: 5088), AAGguuggau (SEQ ID NO: 5089), UAUguaaaua (SEQ ID NO: 5090), CUGguaggaa (SEQ ID NO: 5091), UAUguaaacu (SEQ ID NO: 5092), AAUguauuuu (SEQ ID NO: 5093), CUGgcaagug (SEQ ID NO: 5094), UGUgugguau (SEQ ID NO: 5095), UAUguauguu (SEQ ID NO: 5096), UUGgugacuc (SEQ ID NO: 5097), GGAguaaggu (SEQ ID NO: 5098), AAGguagaug (SEQ ID NO: 5099), UGGguagggu (SEQ ID NO: 5100), AAUguaauuc (SEQ ID NO: 5101), GUGguauggc (SEQ ID NO: 5102), GGAgugggguu (SEQ ID NO: 5103), AGGguaccac (SEQ ID NO: 5104), UAGgugacag (SEQ ID NO: 5105), ACAguaggca (SEQ ID NO: 5106), AUGguuugaa (SEQ ID NO: 5107), GCAguaacua (SEQ ID NO: 5108), CCGguaggua (SEQ ID NO: 5109), AGAguaggcc (SEQ ID NO: 5110), AAGguugaca (SEQ ID NO: 5111), CUGgugugua (SEQ ID NO: 5112), GAAgucuguc (SEQ ID NO: 5113), UGGgcucgga (SEQ ID NO: 5114), CAGguagccu (SEQ ID NO: 5115), AGAguaggua (SEQ ID NO: 5116), UAAguauguc (SEQ ID NO: 5117), CUGguauauc (SEQ ID NO: 5118), GAGgugugguu (SEQ ID NO: 5119), AUGgugcaug (SEQ ID NO: 5120), AAGguacgcc (SEQ ID NO: 5121), UGAguaacua (SEQ ID NO: 5122), GAGgugacag (SEQ ID NO: 5123), GUUguccugu (SEQ ID NO: 5124), UUGgugucuu (SEQ ID NO: 5125), AAUgugaagg (SEQ ID NO: 5126), UUGguggaua (SEQ ID NO: 5127), UAGgugugguu (SEQ ID NO: 5128), CUGgcaaguu (SEQ ID NO: 5129), GCAguaagau (SEQ ID NO: 5130), GCGguggaaa (SEQ ID NO: 5131), UGCguccagc (SEQ ID NO: 5132), AAAguggagu (SEQ ID NO: 5133), CGUgugagcc (SEQ ID NO: 5134), AGAguacugu (SEQ ID NO: 5135), CAGguauagc (SEQ ID NO: 5136), UACguaagga (SEQ ID NO: 5137), AAGgucuuua (SEQ ID NO: 5138), AAGguggucu (SEQ ID NO: 5139), GGGguaaauu (SEQ ID NO: 5140), UCAgugagga (SEQ ID NO: 5141), AGAguacguu (SEQ ID NO: 5142), GAGgucguca (SEQ ID NO: 5143), UAGguuugau (SEQ ID NO: 5144), CAUguaaacc (SEQ ID NO: 5145), AAGguggcac (SEQ ID NO: 5146), CAGguagaug (SEQ ID NO: 5147), AACguaaaag (SEQ ID NO: 5148), UAGgucucug (SEQ ID NO: 5149), AUAguaggug (SEQ ID NO: 5150), UAGgcaagag (SEQ ID NO: 5151), UAGgcacggc (SEQ ID NO: 5152), AAGgucuuca (SEQ ID NO: 5153), CCAguaugcu (SEQ ID NO: 5154), CAAgugaguu (SEQ ID NO: 5155), CAGgucucaa (SEQ ID NO: 5156), CAGguuacau (SEQ ID NO: 5157), GGAgugagca (SEQ ID NO: 5158), AGAguacgca (SEQ ID NO: 5159), CUGguguugg (SEQ ID NO: 5160), AAGguacuca (SEQ ID NO: 5161), CUAguaaggg (SEQ ID NO: 5162), AGAguaaaag (SEQ ID NO: 5163), AAGguaacga (SEQ ID NO: 5164), CUGgucccg (SEQ ID NO: 5165), UAAguauggg (SEQ ID NO: 5166), GAGgucgagc (SEQ ID NO: 5167), UUGguauaua (SEQ ID NO: 5168), AAAgucaagg (SEQ ID NO: 5169), AAGgucuagg (SEQ ID NO: 5170), CGAguagguc (SEQ ID NO: 5171), AGGguucguu (SEQ ID NO: 5172), GAGgcaggcc (SEQ ID NO: 5173), CUAguauuac (SEQ ID NO: 5174), ACGguaugug (SEQ ID NO: 5175), UAGgugguuc (SEQ ID NO: 5176), AGAguauaac (SEQ ID NO: 5177), UUGgugcguc (SEQ ID NO: 5178), ACCguuaucu (SEQ ID NO: 5179), CCAgugauga (SEQ ID NO: 5180), GAAguaugca (SEQ ID NO: 5181), GAAguauggc (SEQ ID

NO: 5182), CCGguaggac (SEQ ID NO: 5183), AAUguaagca (SEQ ID NO: 5184), AGAguaauug (SEQ ID NO: 5185), AGGguugguu (SEQ ID NO: 5186), GUGguaggag (SEQ ID NO: 5187), AAGgcaguuu (SEQ ID NO: 5188), CAAguaagcc (SEQ ID NO: 5189), CUGgcaagua (SEQ ID NO: 5190), CAGgcaugau (SEQ ID NO: 5191), AGGguaauug (SEQ ID NO: 5192), GGGguaaccu (SEQ ID NO: 5193), AAAguaacua (SEQ ID NO: 5194), UAGgucugcc (SEQ ID NO: 5195), ACGguaugaa (SEQ ID NO: 5196), AGUguauggg (SEQ ID NO: 5197), UGGguuggca (SEQ ID NO: 5198), UAGguaaacu (SEQ ID NO: 5199), AGAgugggua (SEQ ID NO: 5200), AGAguauuug (SEQ ID NO: 5201), AGUguaggaa (SEQ ID NO: 5202), CUUguacgua (SEQ ID NO: 5203), GAUgugagau (SEQ ID NO: 5204), CAGgcagcca (SEQ ID NO: 5205), AAGgucacug (SEQ ID NO: 5206), AAGgucugac (SEQ ID NO: 5207), UAGguuccuu (SEQ ID NO: 5208), CUGgugcuuu (SEQ ID NO: 5209), UGAguuggug (SEQ ID NO: 5210), UUGgugggau (SEQ ID NO: 5211), UGAguagggu (SEQ ID NO: 5212), UCGgugaggu (SEQ ID NO: 5213), AAAguaaaga (SEQ ID NO: 5214), AAGgcaaguc (SEQ ID NO: 5215), CGGguaaagc (SEQ ID NO: 5216), AAAguuaguu (SEQ ID NO: 5217), UUAguaagca (SEQ ID NO: 5218), GAGgucacau (SEQ ID NO: 5219), UAAgugguau (SEQ ID NO: 5220), UAGgugcuuu (SEQ ID NO: 5221), GGAguaggca (SEQ ID NO: 5222), UGAguaagga (SEQ ID NO: 5223), CAGguggagc (SEQ ID NO: 5224), GAUguagaag (SEQ ID NO: 5225), AAUgccugcc (SEQ ID NO: 5226), AUGguaaggc (SEQ ID NO: 5227), UGGguaauau (SEQ ID NO: 5228), CUGguaccuc (SEQ ID NO: 5229), CACgugagcc (SEQ ID NO: 5230), UGAguuugug (SEQ ID NO: 5231), CCGguagugu (SEQ ID NO: 5232), AAAgugacaa (SEQ ID NO: 5233), GAAguggguu (SEQ ID NO: 5234), CAGgugcagc (SEQ ID NO: 5235), GAGgugggcc (SEQ ID NO: 5236), UAUgugcguc (SEQ ID NO: 5237), GGGguacugg (SEQ ID NO: 5238), CUGguagguu (SEQ ID NO: 5239), UUGgcauguu (SEQ ID NO: 5240), AAUguaauac (SEQ ID NO: 5241), UAGgccggug (SEQ ID NO: 5242), AGAgucagua (SEQ ID NO: 5243), UAAguaaauc (SEQ ID NO: 5244), CAGguuccuc (SEQ ID NO: 5245), UAGguacgau (SEQ ID NO: 5246), AGAguuagug (SEQ ID NO: 5247), GCAguaagug (SEQ ID NO: 5248), AGGgugguag (SEQ ID NO: 5249), GGAguaaugu (SEQ ID NO: 5250), GAUguaaguc (SEQ ID NO: 5251), CCAguuucgu (SEQ ID NO: 5252), AAGguucggg (SEQ ID NO: 5253), AUGguggagu (SEQ ID NO: 5254), AAGguaccgg (SEQ ID NO: 5255), GAAgugcgaa (SEQ ID NO: 5256), UGGgucaguu (SEQ ID NO: 5257), AAGguguaga (SEQ ID NO: 5258), UGGguaggcc (SEQ ID NO: 5259), CCAgugaguc (SEQ ID NO: 5260), AAGgucacuu (SEQ ID NO: 5261), AGCgugaggc (SEQ ID NO: 5262), UCCgugguaa (SEQ ID NO: 5263), AGAguacuua (SEQ ID NO: 5264), GGGgucagau (SEQ ID NO: 5265), AAGguggacc (SEQ ID NO: 5266), AGAgugagcg (SEQ ID NO: 5267), AGAgucagau (SEQ ID NO: 5268), UAAguauuac (SEQ ID NO: 5269), AGAguauuuc (SEQ ID NO: 5270), AGAguucagc (SEQ ID NO: 5271), AUGgugaagu (SEQ ID NO: 5272), UAGgugaucc (SEQ ID NO: 5273), GGAguaagau (SEQ ID NO: 5274), UAGguaccaa (SEQ ID NO: 5275), AGAguugguc (SEQ ID NO: 5276), GAAgugagac (SEQ ID NO: 5277), AUCguagguu (SEQ ID NO: 5278), GAGguacgcu (SEQ ID NO: 5279), ACGguaaggg (SEQ ID NO: 5280), CAGgcauguc (SEQ ID NO: 5281), UUAguaagau (SEQ ID NO: 5282), UGAguagguu (SEQ ID NO: 5283), AGGguacgaa (SEQ ID NO: 5284), ACGguauguu (SEQ ID NO: 5285), AGGguacugu (SEQ ID NO: 5286), UUGguaugga (SEQ ID NO: 5287), UAAguaacug (SEQ ID NO: 5288), GCGgucagcc

(SEQ ID NO: 5289), UUUgugaguc (SEQ ID NO: 5290), GUGgucagug (SEQ ID NO: 5291), CUGgucugua (SEQ ID NO: 5292), GAGguucuua (SEQ ID NO: 5293), AUGguacuga (SEQ ID NO: 5294), AAUgugcuuu (SEQ ID NO: 5295), AGGguggcgu (SEQ ID NO: 5296), CCGgcaggaa (SEQ ID NO: 5297), CAUguggguc (SEQ ID NO: 5298), UUGguuuguu (SEQ ID NO: 5299), CAGguucugu (SEQ ID NO: 5300), ACGguaagcg (SEQ ID NO: 5301), CUGgucagua (SEQ ID NO: 5302), UCAguaggcu (SEQ ID NO: 5303), UGAguaggac (SEQ ID NO: 5304), CAGguuuuaa (SEQ ID NO: 5305), GAGgugucccc (SEQ ID NO: 5306), AGGgugggguu (SEQ ID NO: 5307), GUGgugagac (SEQ ID NO: 5308), CACguaggga (SEQ ID NO: 5309), GUGguauuuu (SEQ ID NO: 5310), GAGauauccu (SEQ ID NO: 5311), AAGgugaaca (SEQ ID NO: 5312), UAAguagggc (SEQ ID NO: 5313), CUGgugcggg (SEQ ID NO: 5314), CUGgucaaua (SEQ ID NO: 5315), AGAguaaaaa (SEQ ID NO: 5316), AAGgugcagu (SEQ ID NO: 5317), CGGguaagca (SEQ ID NO: 5318), AAAgugagcc (SEQ ID NO: 5319), AUGguaauca (SEQ ID NO: 5320), GCAguacgug (SEQ ID NO: 5321), AUGguacaug (SEQ ID NO: 5322), AAGguuaaga (SEQ ID NO: 5323), CGGguaaaug (SEQ ID NO: 5324), GAGguucgca (SEQ ID NO: 5325), GAGgcucugg (SEQ ID NO: 5326), AUGgugggac (SEQ ID NO: 5327), AACgugguag (SEQ ID NO: 5328), AAGgugauag (SEQ ID NO: 5329), GGGguuugca (SEQ ID NO: 5330), CAUguaaggg (SEQ ID NO: 5331), UCAguugagu (SEQ ID NO: 5332), AAAgugcggc (SEQ ID NO: 5333), AGAgugagcc (SEQ ID NO: 5334), AUGgcaagaa (SEQ ID NO: 5335), ACAguaaggu (SEQ ID NO: 5336), AAGgucucua (SEQ ID NO: 5337), GUGguaaaaa (SEQ ID NO: 5338), AAAguaggug (SEQ ID NO: 5339), UAGgugcacu (SEQ ID NO: 5340), GUCgugguau (SEQ ID NO: 5341), CAGguauagg (SEQ ID NO: 5342), UGAgugagag (SEQ ID NO: 5343), ACUgugagcc (SEQ ID NO: 5344), AUCguuaguu (SEQ ID NO: 5345), UUUguaccaa (SEQ ID NO: 5346), UGGgugagau (SEQ ID NO: 5347), AGAgugagaa (SEQ ID NO: 5348), AGAguagggg (SEQ ID NO: 5349), AGGgcaagua (SEQ ID NO: 5350), CGGgucagua (SEQ ID NO: 5351), UUGguaugcc (SEQ ID NO: 5352), CGGguuagau (SEQ ID NO: 5353), GGGgugaagu (SEQ ID NO: 5354), CCCgugugaa (SEQ ID NO: 5355), GCAguuugga (SEQ ID NO: 5356), UGCguaagac (SEQ ID NO: 5357), AGAgucugua (SEQ ID NO: 5358), CACgugagca (SEQ ID NO: 5359), AGGguaaaag (SEQ ID NO: 5360), CAGgcugggu (SEQ ID NO: 5361), GAAgucuuca (SEQ ID NO: 5362), AAGgcaaaaa (SEQ ID NO: 5363), GUAguaaaua (SEQ ID NO: 5364), CUAgugagag (SEQ ID NO: 5365), GAAguuucug (SEQ ID NO: 5366), CCUguacgua (SEQ ID NO: 5367), GAGgugcgcg (SEQ ID NO: 5368), AAGguguaaa (SEQ ID NO: 5369), CCAguauguu (SEQ ID NO: 5370), CCGgucagcu (SEQ ID NO: 5371), AUGguuccug (SEQ ID NO: 5372), CAAguuaaau (SEQ ID NO: 5373), AGAguaggcu (SEQ ID NO: 5374), AUGgugggca (SEQ ID NO: 5375), GGAguaagac (SEQ ID NO: 5376), AGGgucacga (SEQ ID NO: 5377), UAGgugauau (SEQ ID NO: 5378), GAAguaaguc (SEQ ID NO: 5379), CGGguaagau (SEQ ID NO: 5380), CAAguagcua (SEQ ID NO: 5381), UGAguaaaau (SEQ ID NO: 5382), GUCguacgug (SEQ ID NO: 5383), AUGguacgua (SEQ ID NO: 5384), CAGgucucgg (SEQ ID NO: 5385), GAGgcauguc (SEQ ID NO: 5386), AGAgugggau (SEQ ID NO: 5387), GUGguuagag (SEQ ID NO: 5388), UGGgugguga (SEQ ID NO: 5389), AAGguuaaac (SEQ ID NO: 5390), CUUguuagcu (SEQ ID NO: 5391), AAAguaggaa (SEQ ID NO: 5392), UAGguuguau (SEQ ID NO: 5393), AGGgugcgcc (SEQ ID NO: 5394), AAGgugggcu (SEQ ID NO: 5395),

UAAguaucug (SEQ ID NO: 5396), AAGguaacgu (SEQ ID NO: 5397), AUGgugggge (SEQ ID NO: 5398), CAAguacacg (SEQ ID NO: 5399), GGCguaagug (SEQ ID NO: 5400), AUAguaggac (SEQ ID NO: 5401), AGAgugaggu (SEQ ID NO: 5402), UUUguaaaaa (SEQ ID NO: 5403), GAAguuugua (SEQ ID NO: 5404), CUAguaaucu (SEQ ID NO: 5405), AAGguuuuua (SEQ ID NO: 5406), GAGgugcguu (SEQ ID NO: 5407), UAGgcgagua (SEQ ID NO: 5408), ACCgugagua (SEQ ID NO: 5409), CAGgucccga (SEQ ID NO: 5410), AUGguacugg (SEQ ID NO: 5411), UGAguucagu (SEQ ID NO: 5412), AAUguguggu (SEQ ID NO: 5413), UCCguugguu (SEQ ID NO: 5414), CAGgucagag (SEQ ID NO: 5415), CAGgucccua (SEQ ID NO: 5416), UAGguagacu (SEQ ID NO: 5417), CAAguuaagg (SEQ ID NO: 5418), GAGgugugcg (SEQ ID NO: 5419), GAAgcugccc (SEQ ID NO: 5420), CGAguacgug (SEQ ID NO: 5421), CGGguaggua (SEQ ID NO: 5422), UUGguauuga (SEQ ID NO: 5423), AUUguaugau (SEQ ID NO: 5424), UUGguaugaa (SEQ ID NO: 5425), GAGgugguca (SEQ ID NO: 5426), GCUguaugaa (SEQ ID NO: 5427), CAGguguugc (SEQ ID NO: 5428), CAGguaaaac (SEQ ID NO: 5429), AUAguaaggu (SEQ ID NO: 5430), CUGguuagag (SEQ ID NO: 5431), AGCgugugag (SEQ ID NO: 5432), AAGguuaucu (SEQ ID NO: 5433), CACgugagua (SEQ ID NO: 5434), AGGgucagua (SEQ ID NO: 5435), GAGguauaau (SEQ ID NO: 5436), CAGguuauuu (SEQ ID NO: 5437), AGGguggacu (SEQ ID NO: 5438), AUUguaauuc (SEQ ID NO: 5439), UUUguggguu (SEQ ID NO: 5440), AUGguacgug (SEQ ID NO: 5441), AAGguguucc (SEQ ID NO: 5442), CAGgugacgc (SEQ ID NO: 5443), GAGguacuaa (SEQ ID NO: 5444), ACAguucagu (SEQ ID NO: 5445), GAGgucacgg (SEQ ID NO: 5446), CAAguaaggc (SEQ ID NO: 5447), AAGguuuggg (SEQ ID NO: 5448), AAAgugggcu (SEQ ID NO: 5449), GCGguucuug (SEQ ID NO: 5450), GAGguggagc (SEQ ID NO: 5451), UGAgucagug (SEQ ID NO: 5452), CAGgucaagg (SEQ ID NO: 5453), AGUguaagcu (SEQ ID NO: 5454), GAGgcagaaa (SEQ ID NO: 5455), AAGgucacac (SEQ ID NO: 5456), GAAguagguu (SEQ ID NO: 5457), GUCguaaguu (SEQ ID NO: 5458), AGAguaugca (SEQ ID NO: 5459), CCUgugcaaa (SEQ ID NO: 5460), ACGgugaaaa (SEQ ID NO: 5461), CAGguacgaa (SEQ ID NO: 5462), CAUgugagga (SEQ ID NO: 5463), AGCgugagua (SEQ ID NO: 5464), GGUguguagg (SEQ ID NO: 5465), AACgugagcu (SEQ ID NO: 5466), GAGgugaacu (SEQ ID NO: 5467), AGAguucagu (SEQ ID NO: 5468), AACgugugua (SEQ ID NO: 5469), CAGguugugg (SEQ ID NO: 5470), AAGguacuag (SEQ ID NO: 5471), UCAgugaaaa (SEQ ID NO: 5472), AAUgucuggu (SEQ ID NO: 5473), ACGguaaaau (SEQ ID NO: 5474), CUGguguaag (SEQ ID NO: 5475), GAGgugcgaa (SEQ ID NO: 5476), AGGguuucuc (SEQ ID NO: 5477), CAGguagccc (SEQ ID NO: 5478), AUUguauugg (SEQ ID NO: 5479), AUGguacuua (SEQ ID NO: 5480), GAGgcccgac (SEQ ID NO: 5481), UCGguaagac (SEQ ID NO: 5482), CGGgcuguag (SEQ ID NO: 5483), UAUgugugug (SEQ ID NO: 5484), UAGguagaaa (SEQ ID NO: 5485), GUGgucauua (SEQ ID NO: 5486), UAGgugaaag (SEQ ID NO: 5487), ACUguaauuc (SEQ ID NO: 5488), GCAguacagg (SEQ ID NO: 5489), UCGgugaguc (SEQ ID NO: 5490), UAUguaggga (SEQ ID NO: 5491), AUGguauguc (SEQ ID NO: 5492), GUGgugugug (SEQ ID NO: 5493), CUGgugaccu (SEQ ID NO: 5494), AAUgugaaua (SEQ ID NO: 5495), UAGgucucac (SEQ ID NO: 5496), GAGguuauug (SEQ ID NO: 5497), UGAguaggcu (SEQ ID NO: 5498), CGGgcacgua (SEQ ID NO: 5499), GCAguaaaua (SEQ ID NO: 5500), CCGgugagag (SEQ ID NO: 5501), UAAguugguc (SEQ ID

NO: 5502), CCGgugagcc (SEQ ID NO: 5503), AAGguuguca (SEQ ID NO: 5504), CUGguauuau (SEQ ID NO: 5505), GGGguauggg (SEQ ID NO: 5506), AAAgucagua (SEQ ID NO: 5507), UUUguaugua (SEQ ID NO: 5508), UAAguacugc (SEQ ID NO: 5509), CAGguaccaa (SEQ ID NO: 5510), GAAguucaga (SEQ ID NO: 5511), AUGgugcggu (SEQ ID NO: 5512), GUGgugaggu (SEQ ID NO: 5513), UGAguaagcc (SEQ ID NO: 5514), UAUguaaggg (SEQ ID NO: 5515), GUGguggaaa (SEQ ID NO: 5516), GAGgugauug (SEQ ID NO: 5517), GGAguuugua (SEQ ID NO: 5518), AAGgucacga (SEQ ID NO: 5519), GUGguagagg (SEQ ID NO: 5520), UAAguauauc (SEQ ID NO: 5521), AAGgugucca (SEQ ID NO: 5522), UAUgugguau (SEQ ID NO: 5523), GAGguacaau (SEQ ID NO: 5524), AAGgugggggg (SEQ ID NO: 5525), GGAguaggug (SEQ ID NO: 5526), и UAGgugacuu (SEQ ID NO: 5527).

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

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

содержит CUC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CUG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CCG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит ACG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит AGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGU. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит UAG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGC. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGA. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга (например, последовательность 5'-сайта сплайсинга) содержит CGG. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит AGAguaaggg (SEQ ID NO: 667).

В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта сплайсинга, предусмотренные в данном документе, связаны с пролиферативным заболеванием, нарушением или состоянием (например, раком, доброкачественным новообразованием или воспалительным заболеванием). В одном варианте осуществления генная последовательность или последовательность сайта

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

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

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II), описанное в данном документе, взаимодействует (например, связывается) с компонентом комплекса,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или предупреждению с применением соединений формулы (I) или (II), представляет собой рак. Применяемый в данном документе термин "рак" относится к злокачественному новообразованию (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Все типы видов рака, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Иллюстративные виды рака включают без ограничения нейрому слухового нерва; аденокарциному; рак надпочечной железы; рак анального канала; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммапатию; рак желчного протока (например, холангиокарциному); рак мочевого пузыря; рак груди (например, аденокарциному груди, папиллярную карциному груди, рак молочной железы, медуллярную карциному груди); рак головного мозга (например, менингиому, виды глиобластомы, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронха; карциноидная опухоль; рак шейки матки (например, аденокарцинома шейки матки); хориокарциному; хордому; краниофарингиому; колоректальный рак (например, рак толстой кишки, ректальный рак, колоректальную аденокарциному); рак соединительной ткани; эпителиальную карциному; эпендимому; эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, идиопатическую множественную геморрагическую саркому); рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки); рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта); саркому Юинга; рак глаза (например, внутриглазную меланому, ретинобластому); семейную гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; рак желудка (например, аденокарциному желудка); гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); герминогенный рак; рак головы и шеи (например, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости), рак горла (например, рак гортани, рак глотки, рак носоглотки, рак ротоглотки)); виды рака гемопоэтической системы (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, B-клеточный ALL, T-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, B-клеточный AML, T-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 магринальной 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, описаных выше; и множественную миелому (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); гемангиобластому; рак подглоточника; воспалительные миофибробластные опухоли; иммуноцитарный амилоидоз; рак почки (например, нефробластому, также известную как опухоль Вильмса, почечноклеточную карциному); рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак (HCC), злокачественную гепатому); рак легкого (например, бронхогенную карциному, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), аденокарциному легкого); лейомиосаркому (LMS); мастоцитоз (например, системный мастоцитоз); рак мышцы; миелодиспластический синдром (MDS); мезотелиому; миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), агногенную миелоидную метаплазию (AMM), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (CML), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); нейробластому; нейрофиброму (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз); нейроэндокринный рак (например, нейроэндокринную опухоль желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы (GEP-NET), карциноидную опухоль); остеосаркому (например, рак кости); рак яичника (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника); папиллярную аденокарциному; рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы,

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

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

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

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

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

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

предусматривает спинальную мышечную атрофию (SMA). Все типы неврологических заболеваний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

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

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

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

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

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

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

В определенных вариантах осуществления заболевание, отличное от пролиферативного, представляет собой инфекционное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) 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 A или группы B), гепатит A, гепатит B, гепатит C, простой герпес, анкилостомоз, грипп, инфекцию вирусом Эпштейна-Барр, болезнь Кавасаки, куру, лепру, лейшманиоз, финноз, паротит, норовирус, менингококковую инфекцию, малярию, болезнь Лайма, листериоз, бешенство, риновирус, краснуху, столбняк, опоясывающий лишай, скарлатину, чесотку, лихорадку Зика, желтую лихорадку, туберкулез, токсоплазмоз или туляремию. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание предусматривает цитомегаловирус. Все типы инфекционных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как находящиеся в пределах объема настоящего изобретения.

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

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

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

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

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

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

Клетка, описанная в данном документе, может представлять собой аномальную

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

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

Примеры

Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в данной заявке, предложены для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, предусмотренных в данном документе, и они никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Соединения, предусмотренные в данном документе, можно получать из легкодоступных исходных материалов с применением модификаций в отношении

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

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут быть необходимы традиционные защитные группы. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для введения защитной группы и удаления защитной группы хорошо 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 (NMR) (например, ^{1}H или ^{13}C), инфракрасная (IR) спектроскопия, спектрофотометрия (например, излучение в УФ-видимой области спектра), масс-спектрометрия (MS) или с помощью хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) или тонкослойная хроматография (TLC). В некоторых вариантах осуществления абсолютная стереохимия хиральных соединений, представленных в данном документе, задана произвольно.

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

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

Флэш-хроматография с обращенной фазой Колонка: C18 силикагель.

Условие 1: подвижная фаза A: вода; подвижная фаза B: метанол. Градиент 1: от 10% B до 50% B за 10 мин.

Условие 2: подвижная фаза A: метанол; подвижная фаза B: дихлорметан. Градиент 1: от 0% B до 10% B за 10 мин.

Условие 3: подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 20% B до 40% B за 30 мин.; градиент 2: от 10% B до 30% B за 20 мин.

Условие 4: подвижная фаза A: вода (0,1% TFA); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 12% B до 51% B за 12 мин.

Аналитическая хиральная HPLC Аналитическую хиральную HPLC проводили на Agilent 1260 с применением колонки: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 или CHIRALPAK OJ-3 при расходе=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) или XBridge Prep C18 OBD (5 мкм, 19 мм x 150 мм).

Условие 1: колонка: XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин.; градиент 1: от 45% B до 95% B за 8 мин.; градиент 2: от 5% B до 50% B за 8 мин.; градиент 3: от 5% B до 45% B за 8 мин.; градиент 4: от 5% B до 55% B за 8 мин.; градиент 5: от 5% B до 42% B за 8 мин.; градиент 6: от 5% B до 35% B за 8 мин.; градиент 7: от 5% B до 30% B за 8 мин.; градиент 8: от 20% B до 66% B за 8 мин.; градиент 9: от 10% B до 55% B за 8 мин.; градиент 10: от 5% B до 40% B за 8 мин.; градиент 11: от 10% B до 50% B за 8 мин.; градиент 12: от 20% B до 50% B за 8 мин.; градиент 13: от 25% B до 65% B за 8 мин.; градиент 14: от 5% B до 85% B за 8 мин.; градиент 15: от 10% B до 40% B за 8 мин.; градиент 16: от 5% B до 37% B; градиент 17: от 5% B до 38% B за 8 мин.; градиент 18: от 5% B до 45% B; градиент 19: от 10% B до 46% B за 8 мин.; градиент 20: от 10% B до 45% B за 10 мин.; градиент 21: от 15% B до 60% B за 8 мин.; градиент 22: от 35% B до 55% B за 10 мин.; градиент 23: от 10% B до 55% B за 8 мин.; градиент 24: от 20% B до 65% B за 8 мин.; градиент 25: от 25% B до 70% B за 8 мин.; градиент 26: от 10% B до 30% B за 10 мин.

Условие 2: колонка: Xselect CSH OBD; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 5% B до 35% B за 8 мин.; градиент 2: от 10% B до 50% B за 8 мин.; градиент 3: от 5% B до 45% B за 8 мин.; градиент 4: от 10% B до 90% B за 8 мин.; градиент 5: от 15% B до 75% B за 8 мин.; градиент 6: от 25% B до 75% B за 8 мин.; градиент 7: от 15% B до 50% B за 8 мин.; градиент 8: от 3% B до 20% B за 8 мин.; градиент 9: от 5% B до 65% B за 8 мин.

Условие 3: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 60 мл/мин.; градиент 1: от 10% B до 65% B за 8 мин.; градиент 2: от 5% B до 60% B за 8 мин.; градиент 3: от 5% B до 43% B за 8 мин.; градиент 4: от 5% B до 40% B за 8 мин.; градиент 5: от 5% B до 38% B за 8 мин.; градиент 6: от 5% B до 35% B за 8 мин.; градиент 7: от 5% B до 37% B за 8 мин.; градиент 8: от 5% B до 50% B за 8 мин.; градиент 9: от 5% B до 75% B за 8 мин.; градиент

10: от 5% B до 30% B за 8 мин.; градиент 11: от 3% B до 3% B за 2 мин.; градиент 12: от 3% B до 43% B за 8 мин.; градиент 13: от 15% B до 65% B за 8 мин.; градиент 14: от 40% B до 76% B за 8 мин.; градиент 15: от 10% B до 45% B за 8 мин.; градиент 16: от 5% B до 55% B за 8 мин.; градиент 17: от 5% B до 45% B за 8 мин.; градиент 18: от 10% B до 50% B за 8 мин.; градиент 19: от 5% B до 57% B за 8 мин.; градиент 20: от 15% B до 80% B за 8 мин.

Условие 4: колонка: Xselect CSH OBD; подвижная фаза A: вода (0,05% HCl); подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 5% B до 30% B за 8 мин.; градиент 2: от 10% B до 50% B за 8 мин.; градиент 3: от 3% B до 43% B за 6 мин.

Условие 5: колонка: SunFire Prep C18 OBD Column, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (0,05% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 10% до 20% B за 7 мин.

Условие 6: колонка: C18 силикагель, XBridge, 19*150 мм; подвижная фаза A: вода (0,05% NH_3H_2O), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 30% до 70% B за 7 мин.; градиент 2: от 24% B до 54% B за 7 мин.; градиент 3: от 25% B до 55% B за 7 мин.; градиент 4: от 20% B до 58% B за 8 мин.; градиент 5: от 22% B до 62% B за 8 мин.

Условие 7: колонка: Weich UItimate XB-C18, 50*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода (0,1% TFA), подвижная фаза B: ацетонитрил; расход: 90 мл/мин.; градиент 1: от 12% B до 47% B за 12 мин.; градиент 2: от 10% B до 45% B за 12 мин.

Условие 8: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19*150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза A: вода (0,05% HCl), подвижная фаза B: ацетонитрил; градиент 1: от 10% до 20% B за 12 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.

Условие 1: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA); подвижная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент 1: от 30% B до 30% B за 7 мин.; градиент 2: от 15% B до 15% B за 7 мин.; градиент 3: от 0% B до 0% B; градиент 4: от 15% B до 15% B за 10 мин.; градиент 5: от 15% B до 15% B за 8 мин; градиент 6: от 15% B до 15% B за 8,5 мин.; градиент 7: от 30% B до 30% B за 7 мин.; градиент 8: от 30% B до 30% B за 6,5 мин.; градиент 9: от 30% B до 30% B за 10,5 мин.; градиент 10: от 15% B до 15% B за 11 мин.; градиент 11: от 20% B до 20% B за 7,5 мин.; градиент 12: от 20% B до 20% B за 6,5 мин.; градиент 13: от 10% B до 10% B за 7,5 мин.

Условие 2: колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA); подвижная фаза B: EtOH; расход 1: 20 мл/мин.; расход 2: градиент 1: от 20% B до 20% B за 15 мин.; градиент 2: от 0% B до 0% B.

Условие 3: колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA): EtOH=80:20; расход: 1 мл/мин.; градиент 1: от 0% B до 0% B.

Общие схемы

Соединения по настоящему изобретению можно получать с применением протокола синтеза, проиллюстрированного ниже на схемах A, B и C.

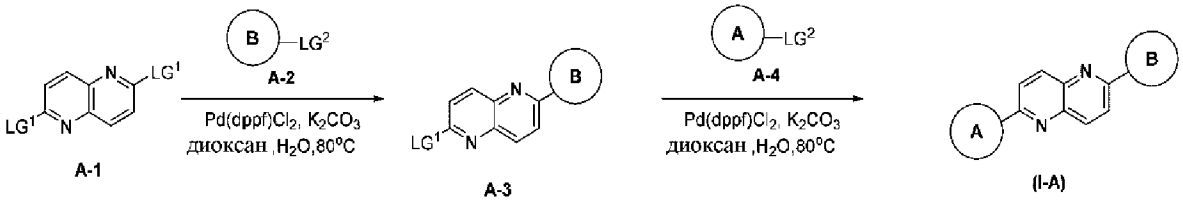


Схема А. Примерный способ получения иллюстративного соединения формулы (I-A); где A и B являются такими, как определено в данном документе; каждый из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген); и $-B(OR^{12})_2$ представляет собой сложный бороновый эфир (например, Bpin),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

Иллюстративный способ получения соединения формулы (I-A) представлен на схеме А. На данной схеме А-3 получают путем инкубирования А-1 с А-2 в присутствии основания, например карбоната калия (K_2CO_3), в диоксане и воде или другом подходящем реагенте. В некоторых случаях А-3 получают путем нагревания реакционной смеси до подходящей температуры, например 80°C. Стадию 1 также можно осуществлять с применением альтернативного $Pd_2(dba)_3$ катализатора, такого как другой палладиевый катализатор, например, [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($Pd(dtbpf)Cl_2$) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию можно проводить в DMF или подобном растворителе при 100°C или температуре, достаточной для обеспечения получения фрагмента А-3, например, 80°C, 90°C, 110°C или 120°C. Реакцию можно проводить в микроволновом реакторе.

На стадии 2 А-3 и А-4 вводят в реакцию сочетания с получением соединения формулы (I). Данную реакцию сочетания можно проводить в присутствии $Pd(dppf)Cl_2$ и K_2CO_3 или подобного реагента, например трикалия карбоната (K_3PO_4). Как и на стадии 1, можно применять альтернативные $Pd(dppf)Cl_2$ катализаторы, такие как любой подходящий палладиевый катализатор, например, тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$) или хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II) (XPhos-Pd-G2). Реакцию на стадии 2 проводят в диоксане, или смеси диоксана и воды, или других подходящих растворителях и смесь нагревают до 80°C или температуры, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I-A) или предшественника соединения формулы (I-A) с одной или несколькими защитными группами, например 100°C. Соединения формулы (I-A) можно очищать с применением стандартных методик и определять их характеристики с применением любого способа, известного из уровня техники, такого как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (NMR) или масс-спектрометрия (MS).

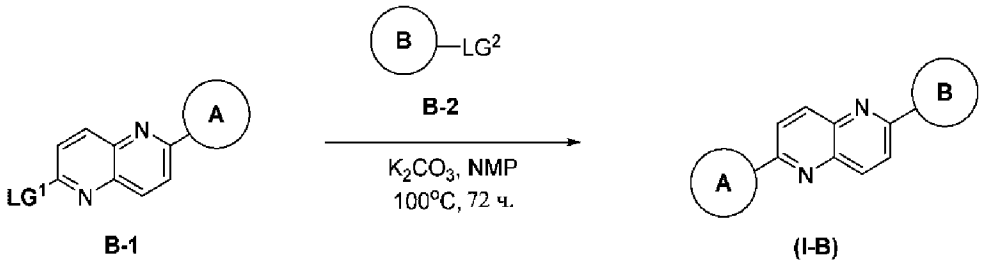


Схема B. Примерный способ получения иллюстративного соединения формулы (I-B); где A и B являются такими, как определено в данном документе; каждый из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген); и $-B(OR^{12})_2$ представляет собой сложный бороновый эфир (например, Bpin),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

Иллюстративный способ получения соединения формулы (I-B) представлен на схеме B. На данной схеме соединение формулы (I-B) получают путем инкубирования A-1 с A-2 в присутствии основания, например карбоната калия (K_2CO_3), или другого подходящего реагента. В некоторых случаях A-3 получают путем нагревания реакционной смеси до подходящей температуры, например 100°C. Реакцию можно проводить в DMF или подобном растворителе при 100°C или температуре, достаточной для обеспечения получения соединения формулы (I-B), например, 80°C, 90°C, 110°C или 120°C, чтобы получить соединение формулы (I-B) или предшественника соединения формулы (I-B) с одной или несколькими защитными группами, например 100°C. Соединения формулы (I-B) можно очищать с применением стандартных методик и определять их характеристики с применением любого способа, известного из уровня техники, такого как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (NMR) или масс-спектрометрия (MS). Реакцию можно проводить в микроволновом реакторе.

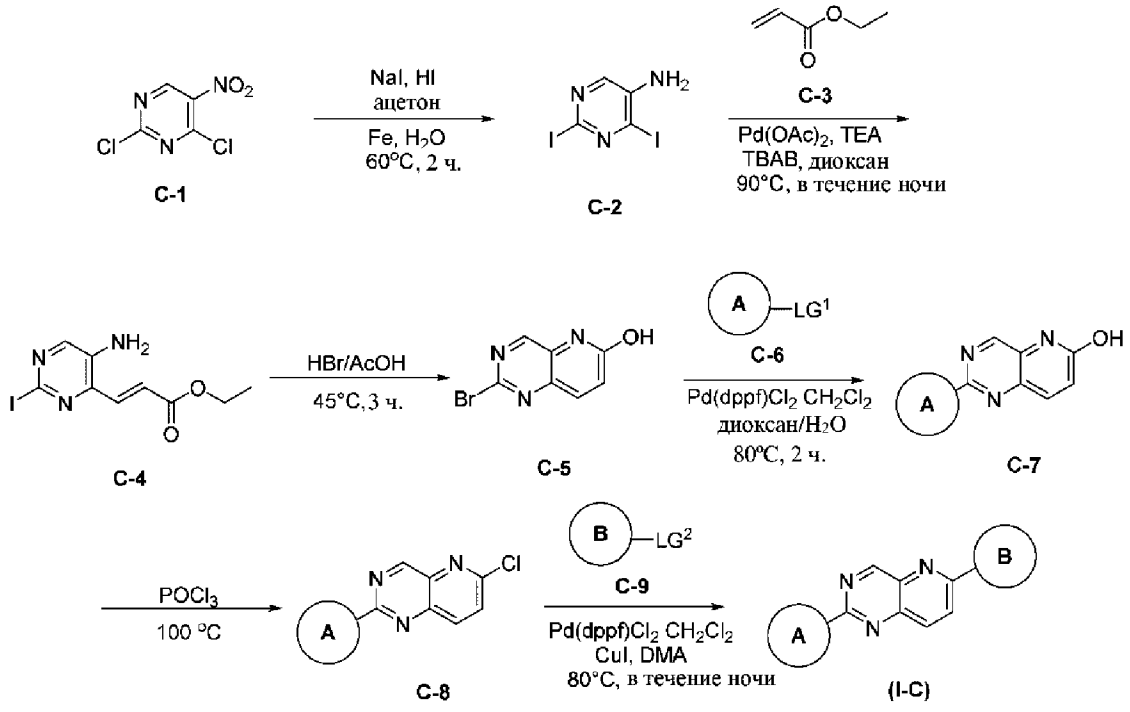
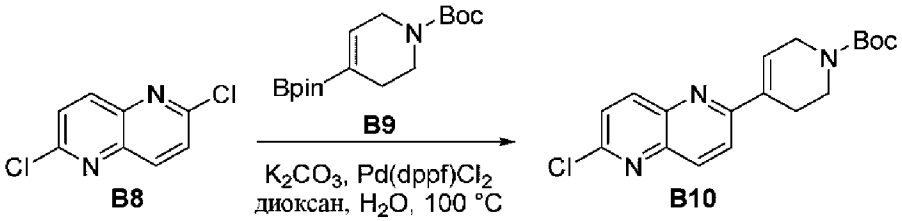


Схема C. Примерный способ получения иллюстративного соединения формулы (I-C); где A и B являются такими, как определено в данном документе; каждый из LG^1 и LG^2 независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген); и $-B(OR^{12})_2$ представляет собой сложный бороновый эфир (например, Bpin),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

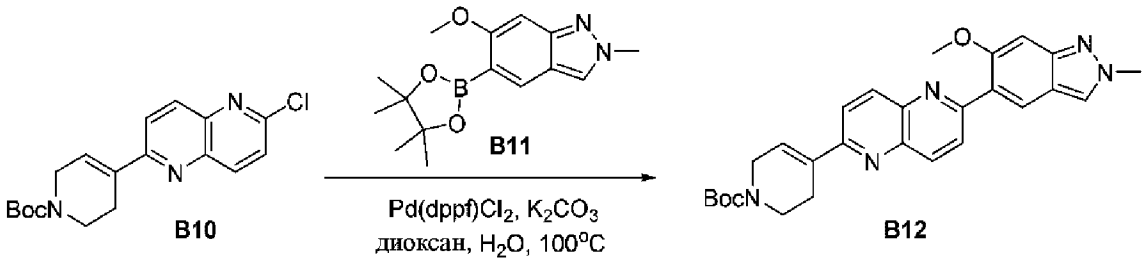
Пример 1. Синтез соединения 100

Синтез промежуточного соединения B10



Карбонат калия (1,9 г, 14 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (349 мг, 0,5 ммоль) порциями добавляли к смеси 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (B8; 950 мг, 4,7 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B9; 1,78 г, 5,7 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (4 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакцию гасили водой при комнатной температуре, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1) и с получением трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B10; 1 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 346 $[M+H]^+$.

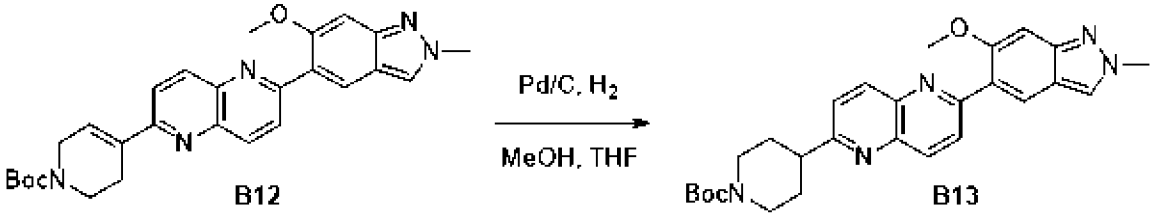
Синтез промежуточного соединения B12



Карбонат калия (599 мг, 4,3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (105 мг, 0,1 ммоль) добавляли порциями к смеси трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B10; 500 мг, 1,5 ммоль) и 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (B11; 458 мг, 1,6 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) при комнатной температуре и в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C и затем гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

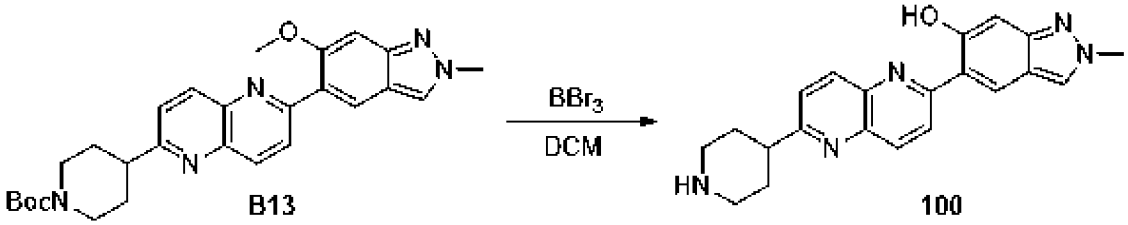
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью петролейный эфир/этилацетат (2:1) и с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B12; 450 мг) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B13



Палладий на угле (80 мг) добавляли порциями к смеси трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B12; 400 мг) в метаноле (20 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Затем смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (3×30 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (B13) непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 474[M+H]$^+$.

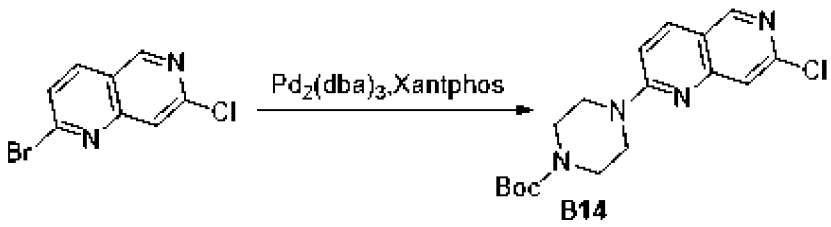
Синтез соединения 100



Трибромид бора (1,11 г, 4,4 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B13; 350 мг, 0,7 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью добавления метанола (20 мл). Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием колонки с силикагелем C18 и с элюированием ацетонитрилом в воде (градиент: от 10% до 50% за 10 мин.) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (соединение 100; 17,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 360 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,48 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 7,78 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,14-2,98 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 2H), 1,88 (d, *J*=12,6 Гц, 2H), 1,76 (qd, *J*=12,3, 4,0 Гц, 2H).

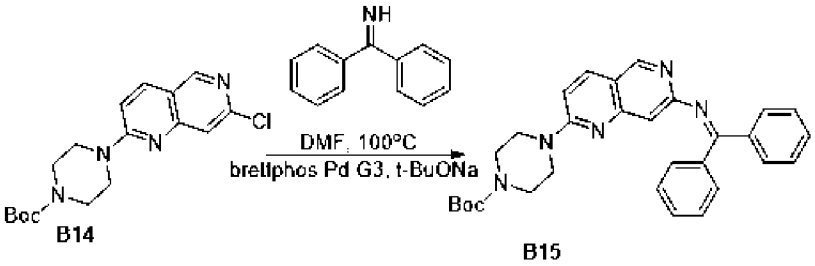
Пример 2. Синтез соединения 111

Синтез промежуточного соединения B14



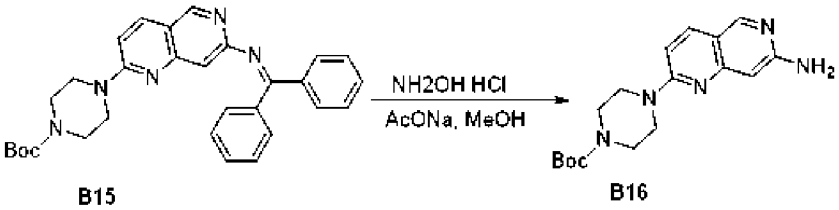
К раствору 2-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (1700 мг, 6,982 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1300 мг, 6,982 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (1278 мг, 1,396 ммоль, 0,20 экв.), XantPhos (807 мг, 1,396 ммоль, 0,20 экв.) и Cs_2CO_3 (6824 мг, 20,945 ммоль, 3,00 экв.). После перемешивания в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE:EA (1:2) с получением трет-бутил-4-(7-хлор-1,6-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (B14; 1700 мг, 69,80%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 349 $[M+H]^+$ **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,20 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,82 (t, *J*=5,3 Гц, 4H), 3,47 (dd, *J*=6,4, 3,8 Гц, 4H), 1,44 (s, 9H).

Синтез промежуточного соединения B15



К раствору B14 (1000 мг, 2,867 ммоль, 1,00 экв.) и дифенилметанимина (519 мг, 2,867 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли BrettPhos Pd G3 (519 мг, 0,573 ммоль, 0,20 экв.) и t-BuONa (826 мг, 8,600 ммоль, 3,00 экв.). После перемешивания в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью PE:EA (1:2) с получением B15, трет-бутил-4-[7-[(дифенилметилиден)амино]-1,6-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (850 мг, 60,07%), в виде твердого вещества. **1H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,65 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,51 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,26 (s, 5H), 6,85 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,78 (dd, *J*=6,7, 3,9 Гц, 4H), 3,57 (dd, *J*=6,4, 4,0 Гц, 4H), 1,51 (s, 9H).

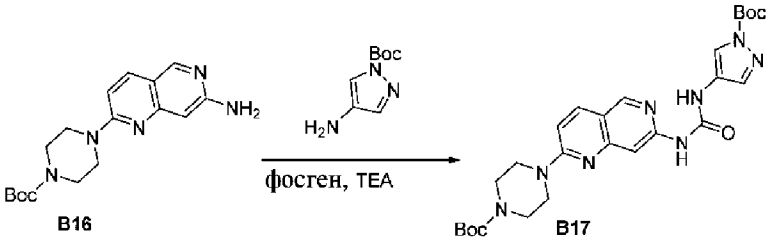
Синтез промежуточного соединения B16



К перемешиваемому раствору B15 (850 мг, 1,722 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли $NH_2OH.HCl$ (239 мг, 3,444 ммоль, 2,00 экв.) и NaOAc (353 мг, 4,305 ммоль, 2,50

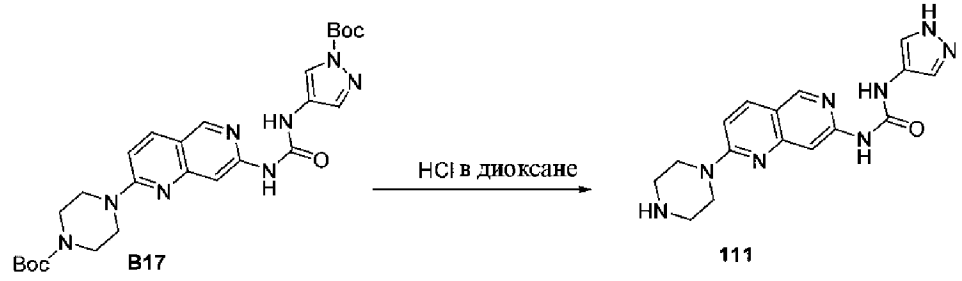
экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при той же температуре. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали смесью DCM:MeOH (10:1) с получением B16, трет-бутил-4-(7-амино-1,6-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 95,20%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 330 [M+H] $^+$ **1H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,48 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,79 (dd, *J*=9,2, 0,8 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,58 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 3,84-3,77 (m, 4H), 3,58 (dd, *J*=6,6, 4,0 Гц, 4H), 1,52 (s, 9H).

Синтез промежуточного соединения B17



К перемешиваемому раствору B16 (200 мг, 0,607 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TEA (184 мг, 1,821 ммоль, 3,00 экв.) и трифосген (72 мг, 0,243 ммоль, 0,40 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 мин., затем добавляли трет-бутил-4-аминопиразол-1-карбоксилат (111 мг, 0,607 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с получением B17, трет-бутил-4-[7-([[1-(трет-бутоксикарбонил)пиразол-4-ил]карбамоил]амино)-1,6-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 30,58%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 539 [M+H] $^+$

Синтез соединения 111

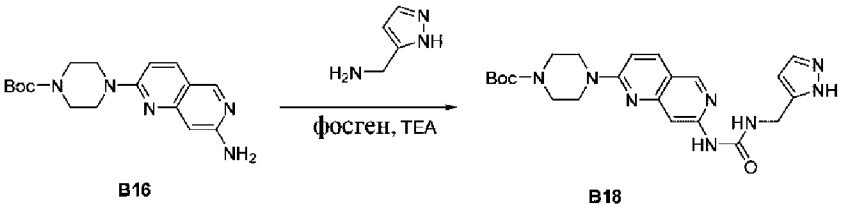


К перемешиваемому раствору B17 (100 мг, 0,186 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 111, 1-[2-(пиперазин-1-ил)-1,6-нафтиридин-7-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)мочевины (18,8 мг, 29,92%), в виде твердого вещества.

LCMS (ES, *масса/заряд*): 339 [M+H] $^+$

Пример 3. Синтез соединения 112

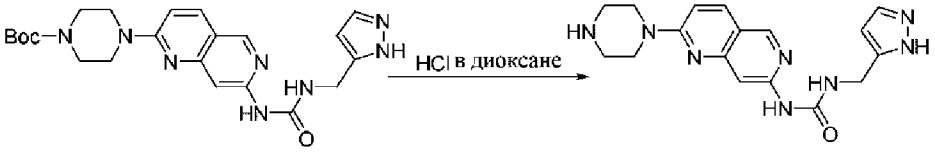
Синтез промежуточного соединения B18



B16 B18

К перемешиваемому раствору B16 (58 мг, 0,607 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (184 мг, 1,821 ммоль, 3,00 экв.) в DCM (20 мл) добавляли фосген (71 мг, 0,243 ммоль, 0,40 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли трет-бутил-4-(7-амино-1,6-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,607 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин., затем полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой на силикагеле C18 с получением B18, трет-бутил-4-(7-[[(2H-пиразол-3-илметил)карбамоил]амино]-1,6-нафтиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 14,56%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 453 $[M+H]^+$

Синтез соединения 112



B18 112

К перемешиваемому раствору B18 (40 мг, 0,088 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 112, 1-[2-(пиперазин-1-ил)-1,6-нафтиридин-7-ил]-3-(2H-пиразол-3-илметил)мочевины (14,1 мг, 45,26%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 353 $[M+H]^+$ **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,08 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,19 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,37 (d, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,68 (t, *J*=5,1 Гц, 4H), 2,78 (t, *J*=5,1 Гц, 4H).

Пример 4. Синтез соединения 110

Синтез промежуточного соединения B19

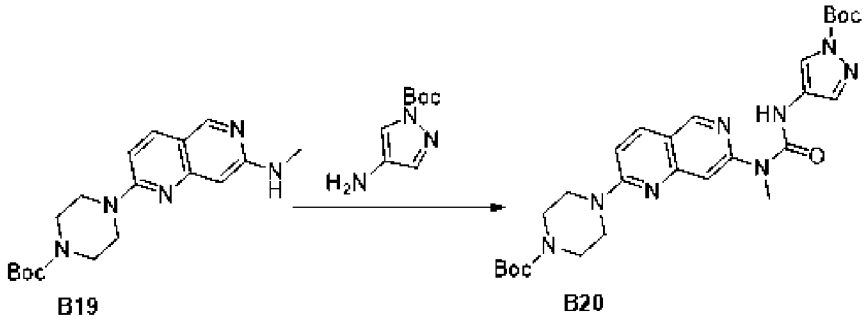


B14 B19

К раствору B14 (600 мг, 1,720 ммоль, 1,00 экв.) и метиламина (2 M в THF) (1,19 мл, 38,351 ммоль, 20,00 экв.) в диоксане (15 мл, 177,061 ммоль, 102,94 экв.) добавляли BrettPhos Pd G3 (311 мг, 0,344 ммоль, 0,20 экв.) и t-BuOK (579 мг, 5,160 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем остаток очищали с

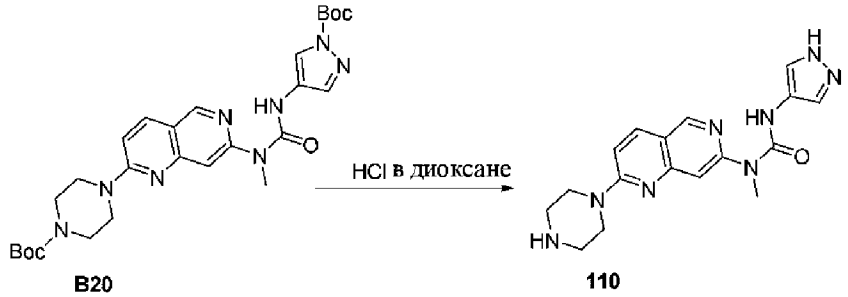
помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью DCM:MeOH (1:1) и с получением B19, трет-бутил-4-[7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 50,79%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 344 $[M+H]^+$

Синтез промежуточного соединения B20



К перемешиваемому раствору B19 (160 мг, 0,874 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (265 мг, 2,621 ммоль, 3,00 экв.) в DCM (20 мл) добавляли фосген (103 мг, 0,349 ммоль, 0,40 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем добавляли трет-бутил-4-[7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,874 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с получением B20, трет-бутил-4-[7-([[1-(трет-бутоксикарбонил)пиразол-4-ил]карбамоил](метил)амино)-1,6-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 20,71%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 553 $[M+H]^+$

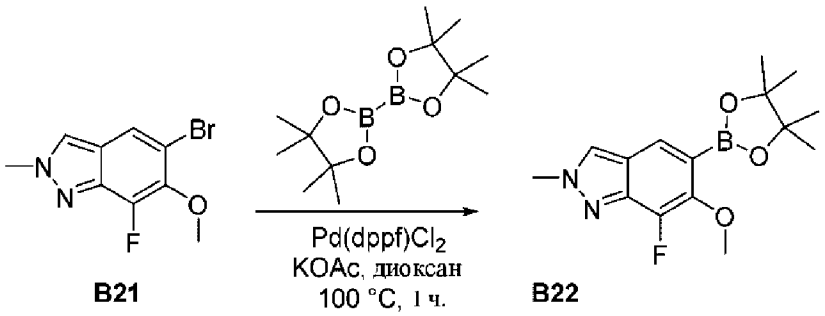
Синтез соединения 110



К перемешиваемому раствору B20 (100 мг, 0,181 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения 110, 1-метил-1-[2-(пиперазин-1-ил)-1,6-нафтиридин-7-ил]-3-(1H-пиразол-4-ил)мочевины (24,8 мг, 38,89%), в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 353 $[M+H]^+$ **1H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,22 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,74 (t, *J*=5,1 Гц, 4H), 3,42 (s, 4H), 2,78 (d, *J*=4,9 Гц, 3H).

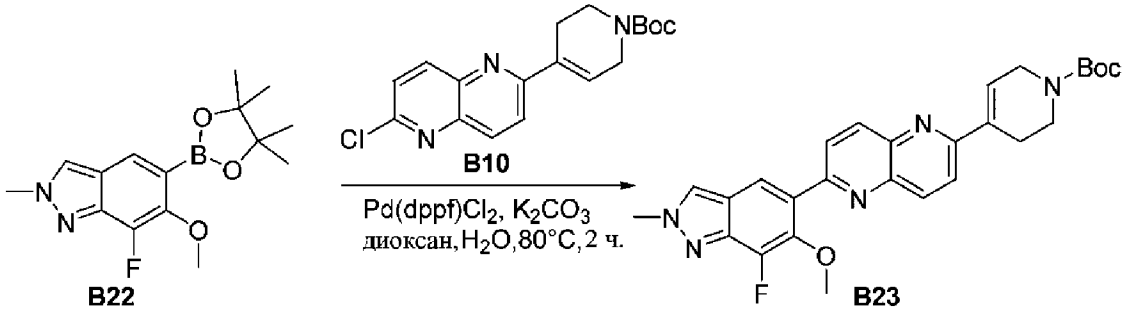
Пример 5. Синтез соединения 102

Синтез промежуточного соединения B22



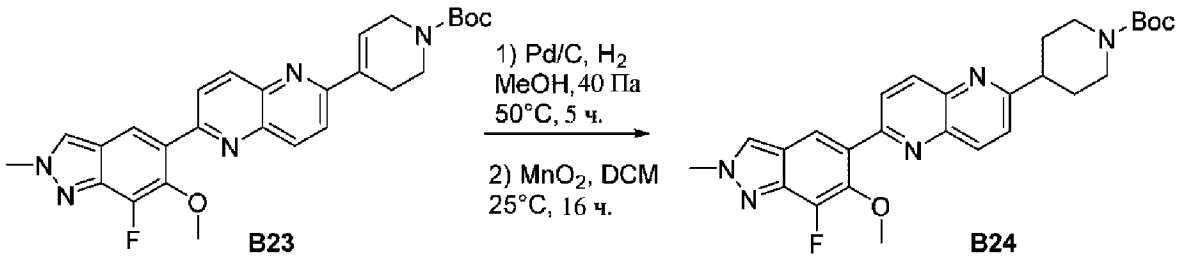
Смесь 5-бром-7-фтор-6-метокси-2-метилиндазола (B21; 300 мг, 1,2 ммоль), бис(пинаколато)дибора (441 мг, 1,7 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (85 мг, 0,1 ммоль) и ацетата калия (341 мг, 3,5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота, а затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 7-фтор-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (B22; 400 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 307 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B23



Смесь трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B10 из примера 1; 300 мг, 0,9 ммоль), 7-фтор-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (B22; 266 мг, 0,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (64 мг, 0,09 ммоль) и карбоната калия (360 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C, затем концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (7:3) и с получением трет-бутил-4-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B23; 165 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 490 $[M+H]^+$.

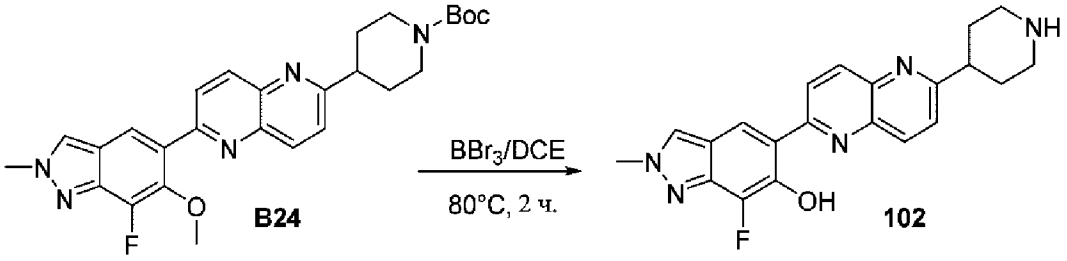
Синтез промежуточного соединения B24



Смесь трет-бутил-4-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B23; 165 мг) и палладия на угле (60 мг) в метаноле (3 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (40 атм.) в течение 5 ч. Затем

смесь фильтровали и концентрировали, а остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали диоксидом марганца (736 мг, 8,46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, затем фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B24; 100 мг). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 492 $[M+H]^+$.

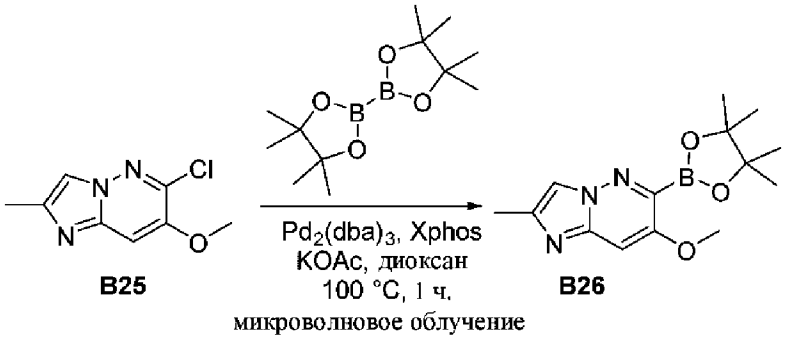
Синтез соединения 102



Смесь трет-бутил-4-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (B24; 100 мг, 0,2 ммоль) и трибромида бора (510 мг, 2 ммоль) в дихлорэтане (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до 25°C и гасили с помощью 10 мл метанола. Полученную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 1) с получением 7-фтор-2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (соединение 102; 2,6 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 492 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,64 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,54-8,64 (m, 2H), 8,49 (dd, *J*=17,7, 8,9 Гц, 2H), 7,80 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,99-3,22 (m, 3H), 2,69 (td, *J*=12,0, 2,6 Гц, 2H), 1,89 (t, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,77 (qd, *J*=12,2, 3,9 Гц, 2H).

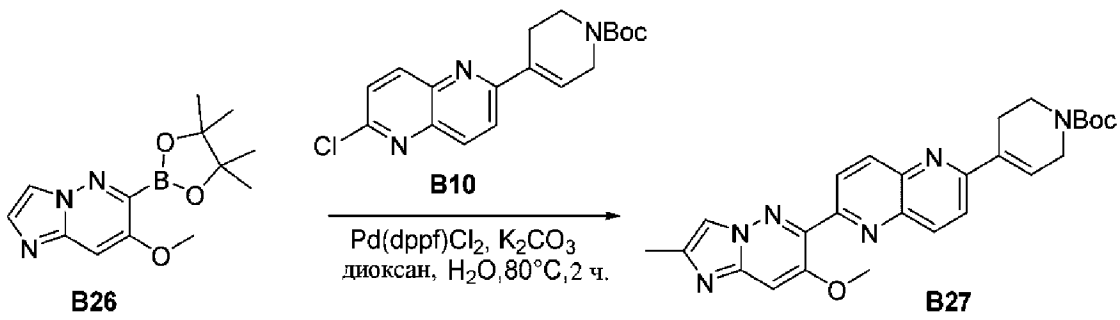
Пример 6. Синтез соединения 103

Синтез промежуточного соединения B26



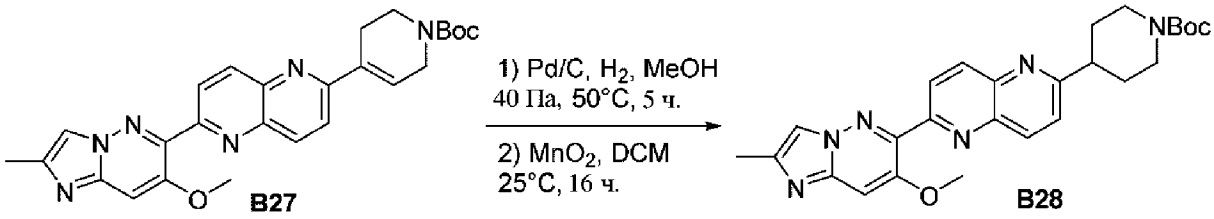
Смесь 6-хлор-7-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина (B25; 500 мг, 2,5 ммоль), бис(пинаколато)дибора (964 мг, 3,8 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (116 мг, 0,12 ммоль), XPhos (121 мг, 0,25 ммоль) и ацетата калия (2,47 г, 7,6 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 7-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (B26; 800 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 290 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B27



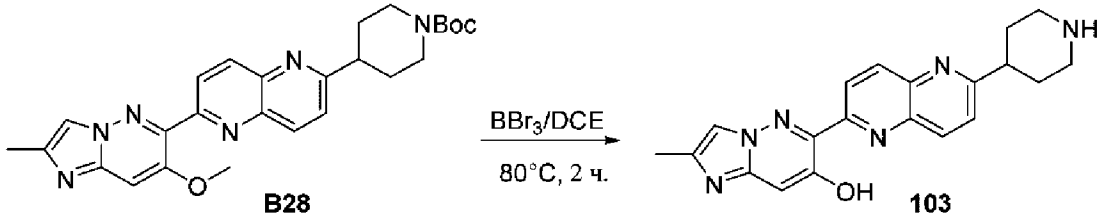
Смесь 7-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-b]пиридазина (B26; 300 мг, 1 ммоль), трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B10 из примера 1; 359 мг, 1 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (767 мг, 0,11 ммоль) и карбоната калия (430 мг, 3,1 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Затем полученную смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью этилацетат/петролейный эфир (7:3) и с получением трет-бутил-4-(6-[7-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B27; 240 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 473 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B28



Смесь трет-бутил-4-(6-[7-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (B27; 200 мг) и палладия на угле (60 мг) в метаноле (3 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере водорода (40 атм.) в течение 5 часов. Затем смесь фильтровали и концентрировали, затем растворяли в дихлорметане (2 мл). Затем добавляли диоксид марганца (736 мг, 8,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(6-[7-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B28; 100 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 103

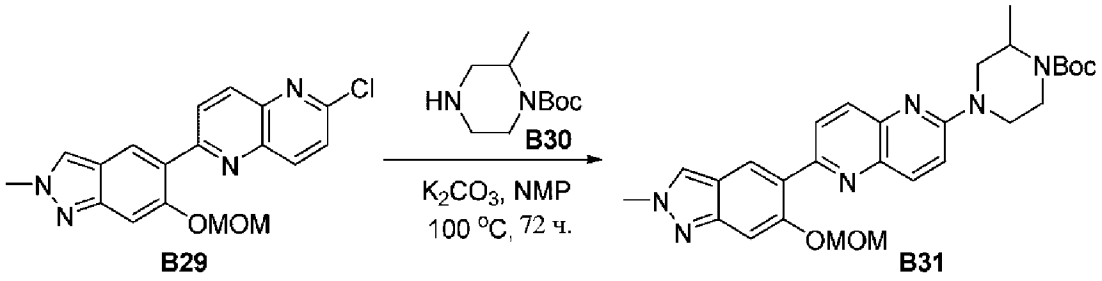


Смесь трет-бутил-4-(6-[7-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил]-1,5-

нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (B28; 100 мг, 0,21 ммоль) и трибромида бора (528 мг, 2,1 ммоль) в дихлорэтане (2 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C, затем охлаждали до 25°C и гасили с помощью 10 мл метанола. Полученную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 1) с получением 2-метил-6-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]имидазо[1,2-b]пиридазин-7-ола (соединение 103; 1,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6, *ppm*) δ 8,55 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,39 (d, *J*=8,7 Гц, 2H), 7,74 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,29-3,33 (m, 3H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 3H), 1,94 (d, *J*=12,6 Гц, 2H), 1,79 (td, *J*=12,2, 4,0 Гц, 2H).

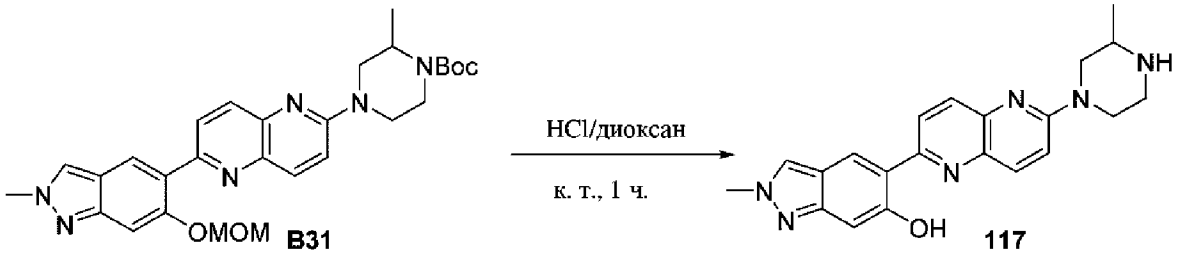
Пример 7. Синтез соединения 117

Синтез промежуточного соединения B31



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (B30; 67,7 мг, 0,33 ммоль) и карбоната калия (93,4 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (B31; 240 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 519 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 117

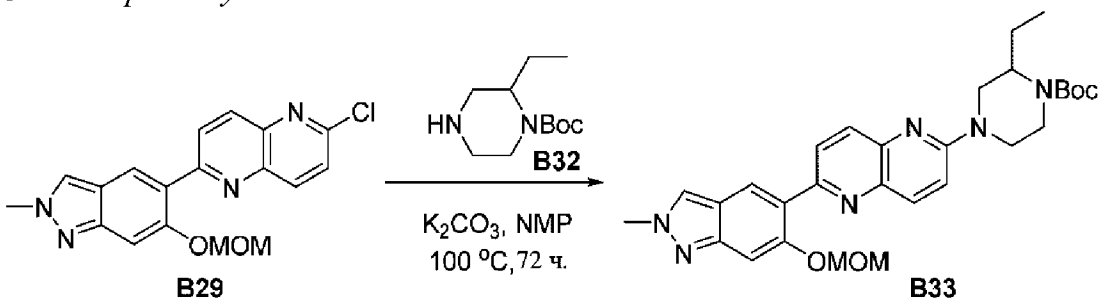


Раствор трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (B31; 20 мг, 0,03 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением 2-метил-5-[6-(3-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (соединение 117; 6,8 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 375 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ

13,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (dd, *J*=20,0, 9,2 Гц, 2H), 7,53 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,01 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,91 (td, *J*=12,2, 3,0 Гц, 1H), 2,73 (td, *J*=11,8, 11,2, 4,4 Гц, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 1,08 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).

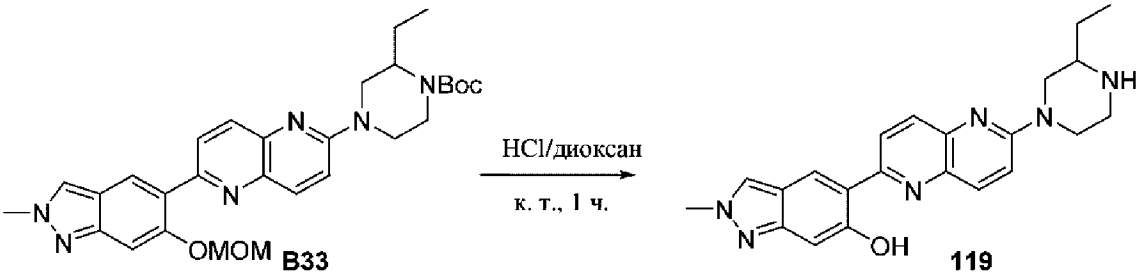
Пример 8. Синтез соединения 119

Синтез промежуточного соединения B33



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (B32; 87 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с элюированием метанолом в дихлорметане (градиент 2,9% за 10 мин.) и с получением трет-бутил-2-этил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B33; 40 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 533 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 119

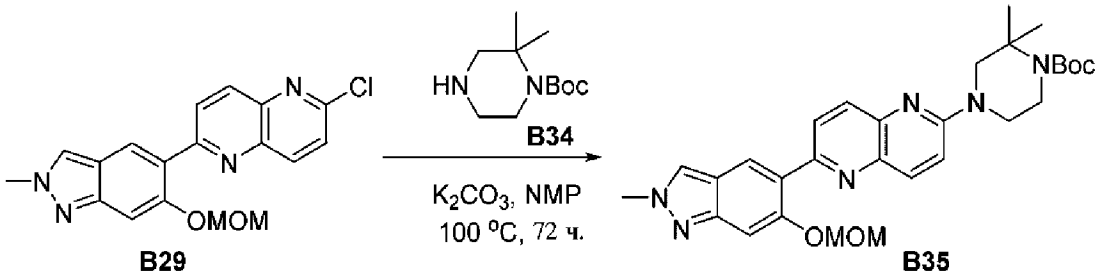


Раствор трет-бутил-2-этил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (B33; 35 мг, 0,06 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением 5-[6-(3-этилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (соединение 119; 13,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (dd, *J*=20,4, 9,2 Гц, 2H), 7,54 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,43 (t, *J*=12,7 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H),

2,64-2,54 (m, 2H), 1,42 (ddq, *J*=20,5, 13,6, 7,0 Гц, 2H), 0,98 (t, *J*=7,5 Гц, 3H).

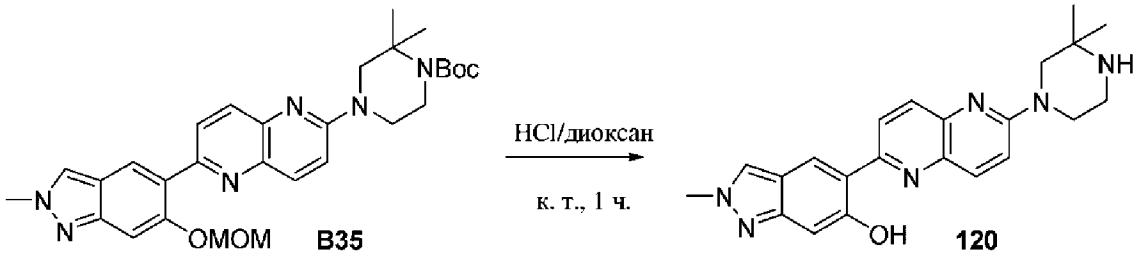
Пример 9. Синтез соединения 120

Синтез промежуточного соединения B35



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (B34; 87 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с элюированием метанолом в дихлорметане (градиент 3% за 10 мин.) и с получением трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (B35; 40 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 533 $[M+H]^+$.

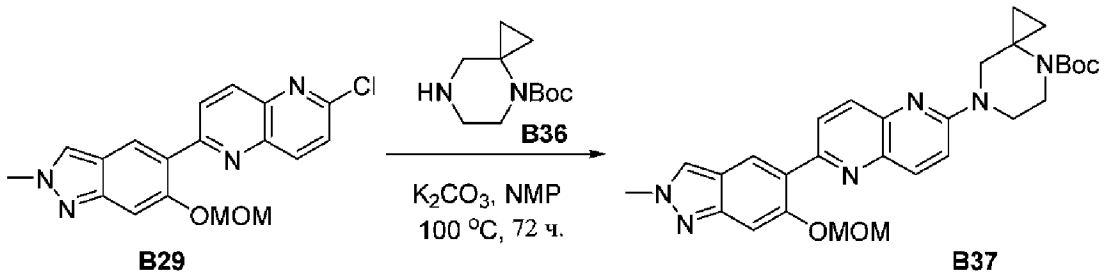
Синтез соединения 120



Раствор трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (B35; 35 мг, 0,06 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением 5-[6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (соединение 120; 14,7 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 2H), 8,10 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,52 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (dd, *J*=6,2, 4,2 Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 1,08 (s, 6H).

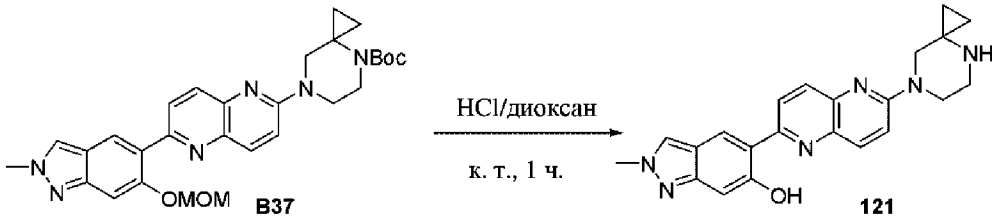
Пример 10. Синтез соединения 121

Синтез промежуточного соединения B37



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (B36; 72 мг, 0,33 ммоль) и карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 часов при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-7-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (B37; 250 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 531 $[M+H]^+$.

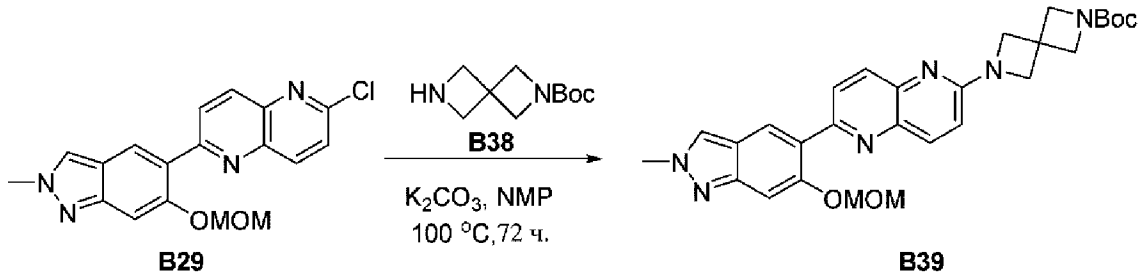
Синтез соединения 121



Раствор трет-бутил-7-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (B37; 230 мг, 0,43 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали метанолом (5×10 мл). Затем остаток концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(6-[4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (соединение 121; 6,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 387 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,89 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42-8,32 (m, 2H), 8,08 (dd, *J*=22,5, 9,2 Гц, 2H), 7,50 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75 (t, *J*=4,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,90 (d, *J*=5,0 Гц, 2H), 0,62-0,44 (m, 4H).

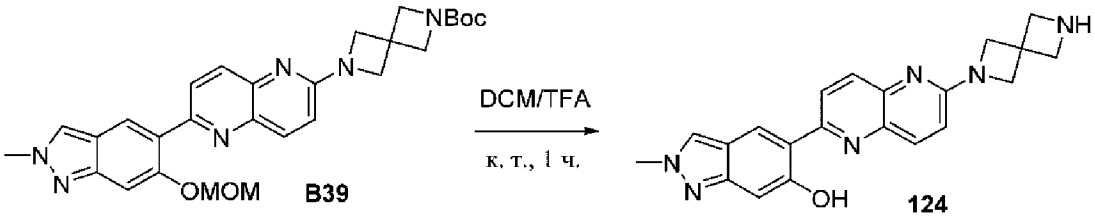
Пример 11. Синтез соединения 124

Синтез промежуточного соединения B39



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (B38; 80,4 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (93,4 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 48 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с элюированием метанолом в дихлорметане (градиент 3% за 10 мин.) и с получением трет-бутил-6-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (B39; 70 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 517 $[M+H]^+$.

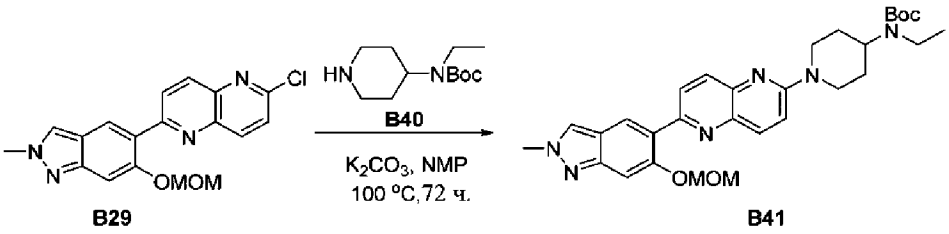
Синтез соединения 124



Раствор трет-бутил-6-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (B39; 60 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,2 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 1) с получением 5-(6-[2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (соединение 124; 12,2 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 373 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (dd, *J*=13,1, 9,1 Гц, 2H), 7,00 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,68 (s, 3H).

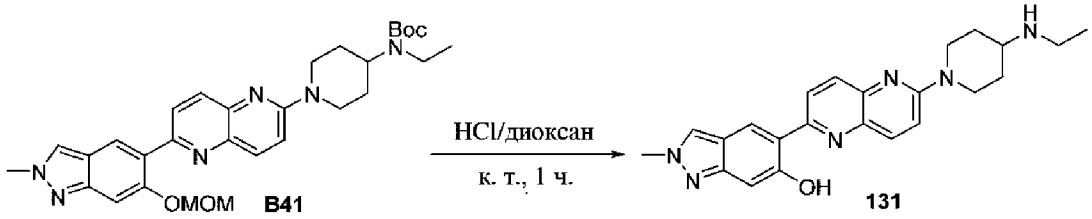
Пример 12. Синтез соединения 131

Синтез промежуточного соединения B41



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (B40; 93 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с элюированием метанолом в дихлорметане (градиент 3,3% за 10 мин.) и с получением трет-бутил-N-этил-N-(1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)карбамата (B41; 70 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 547 $[M+H]^+$.

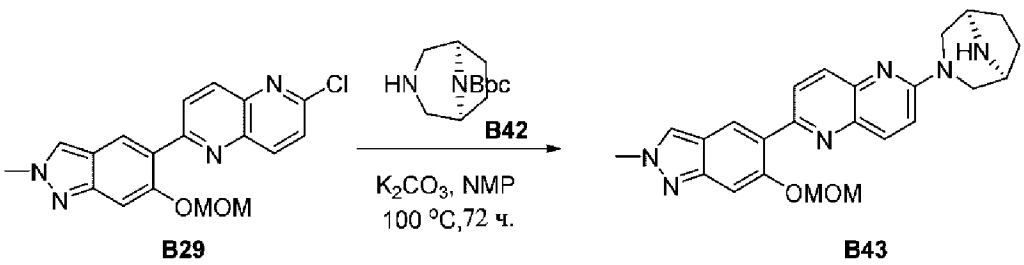
Синтез соединения 131



Раствор трет-бутил-N-этил-N-(1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)-карбамата (B41; 60 мг, 0,11 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (1 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 3) с получением 5-[6-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (соединение 131; 34,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 403 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,48 (dd, *J*=10,7, 6,5 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,66 (q, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,95 (dd, *J*=13,1, 3,9 Гц, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,05 (t, *J*=7,1 Гц, 3H).

Пример 13. Синтез соединения 135

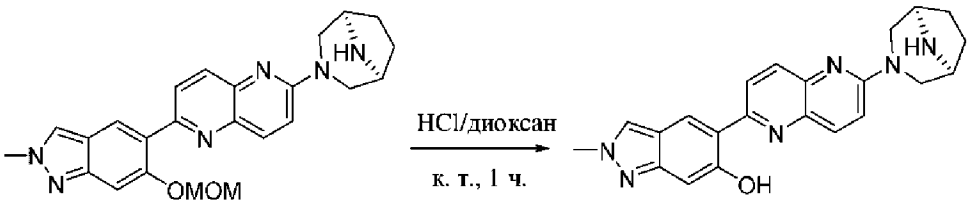
Синтез промежуточного соединения B43



Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B29; 80 мг, 0,22 ммоль), трет-бутил-(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (B42; 86,1 мг, 0,4 ммоль) и карбоната калия (93,4 мг, 0,67 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (1,6 мл) перемешивали в течение 72 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли с помощью

H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой с элюированием метанолом в дихлорметане (градиент 2,7% за 10 мин.) и с получением 2-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B43; 60 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 531 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 135

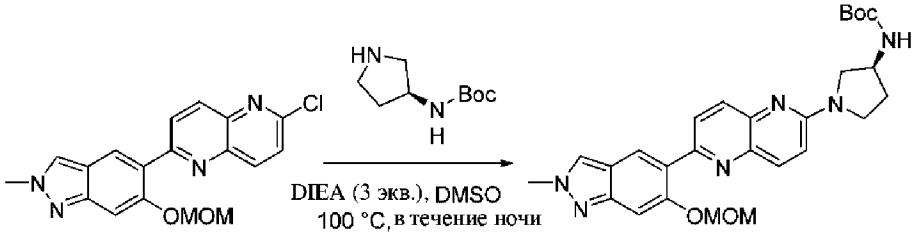


B43 135

Раствор 2-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (B43; 50 мг, 0,11 ммоль) и HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением 5-[6-[(1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (соединение 135; 5,3 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 387 $[M+H]^+$. **^{1}H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,41 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 5H), 3,61 (d, *J*=3,4 Гц, 2H), 3,08 (dd, *J*=12,0, 2,3 Гц, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H).

Пример 14. Синтез соединений 156-160 и 162-165

Синтез промежуточного соединения B44

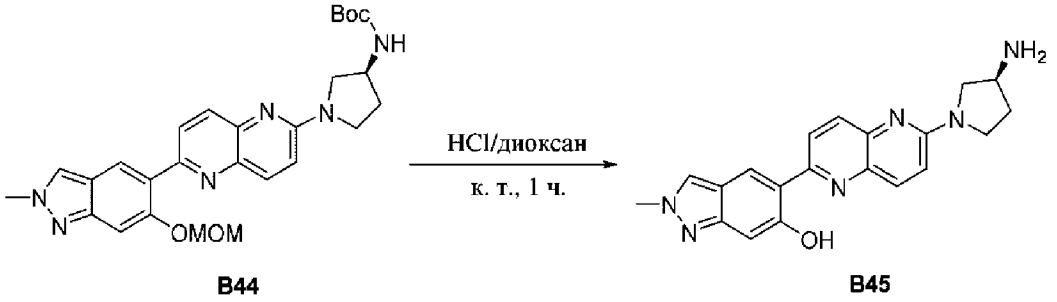


B29 B44

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (400 мг, 1,127 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата (230,99 мг, 1,240 ммоль, 1,1 экв.), DMSO (20 мл, 281,571 ммоль, 249,75 экв.) и DIEA (437,14 мг, 3,381 ммоль, 3 экв.) перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным солевым раствором (3×30 мл), сушили 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 (1:5) с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]карбамата (380 мг, 66,80%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 505 $[M+H]^+$.

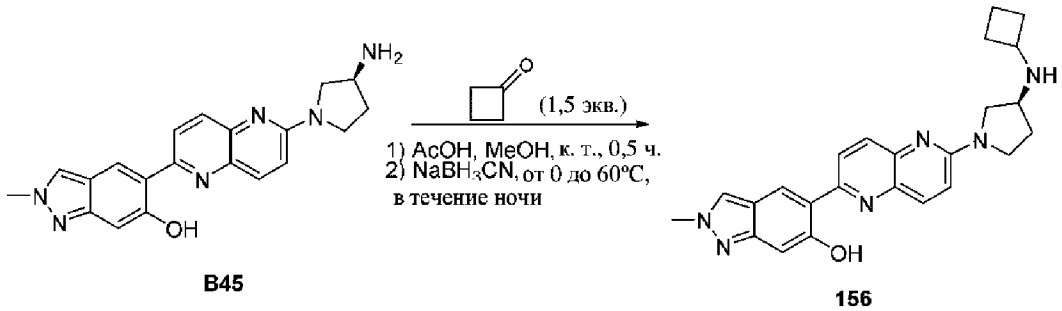
Синтез промежуточного соединения B45



B44 **B45**

Смесь трет-бутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]карбамата (300 мг, 0,595 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в метаноле (2 мл), затем подщелачивали до pH 8 с помощью NH_3·MeOH. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали водой и ацетонитрилом (3×1 мл). Осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 5-{6-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (150 мг, 70,00%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 156

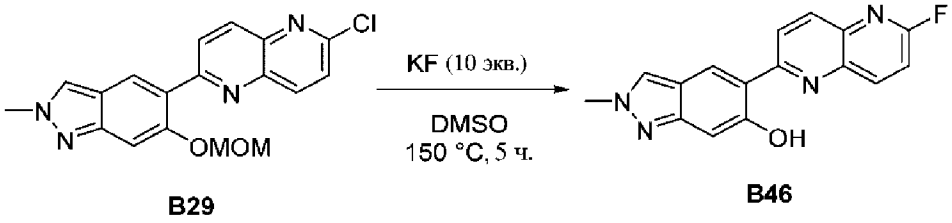


B45 **156**

Смесь трет-бутил-N-циклобутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]карбамата (70 мг, 0,125 ммоль, 1,00 экв.), циклобутанона (20,42 мг, 0,291 ммоль, 1,5 экв.) и метанола (5 мл, 156,045 ммоль, 803,46 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли $NaBH_3CN$ (61,03 мг, 0,970 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (5 мл) при комнатной температуре. Образованный осадок собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали с помощью CH_3CN (3×1 мл). Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением 5-{6-[(3S)-3-(циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-

нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (18,0 мг, 22,32%) в виде твердого вещества.

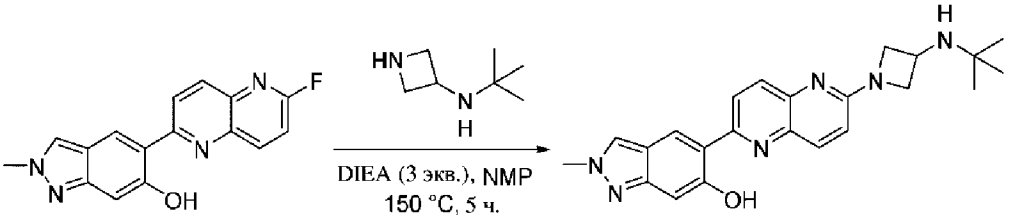
Синтез промежуточного соединения B46



B29 **B46**

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (500 мг, 1,409 ммоль, 1,00 экв.), KF (818,75 мг, 14,090 ммоль, 10 экв.) и DMSO (10 мл) перемешивали в течение 5 ч. при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-(6-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (405 мг, 97,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 339 $[M+H]^+$.

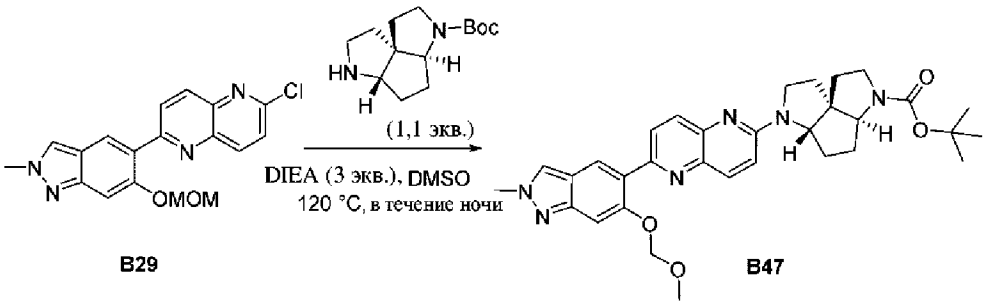
Синтез соединения 165



B46 **165**

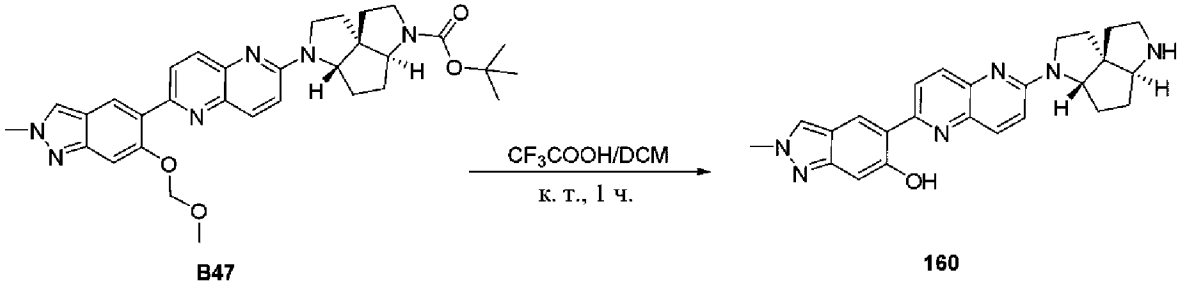
Смесь 2-фтор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (80 мг, 0,236 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутилазетидин-3-амина (33,35 мг, 0,260 ммоль, 1,1 экв.), NMP (4 мл) и DIEA (91,68 мг, 0,708 ммоль, 3 экв.) перемешивали в течение 5 ч. при 150°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель C18; подвижная фаза: CH_3CN в воде; градиент: от 40% до 75% за 15 мин.) с получением N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}азетидин-3-амина (75 мг, 71,03%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 447 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B47



Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (70 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил(1R,5S,8S)-4,9-диазатрицикло[6.3.0.0^{1,5}]ундекан-4-карбоксилата (54,77 мг, 0,217 ммоль, 1,1 экв.), DMSO (3 мл, 42,236 ммоль, 214,07 экв.) и DIEA (76,50 мг, 0,591 ммоль, 3 экв.) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-(1R,5S,8S)-9-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4,9-диазатрицикло[6.3.0.0^{1,5}]ундекан-4-карбоксилата (50 мг, 44,41%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 571 $[M+H]^+$.

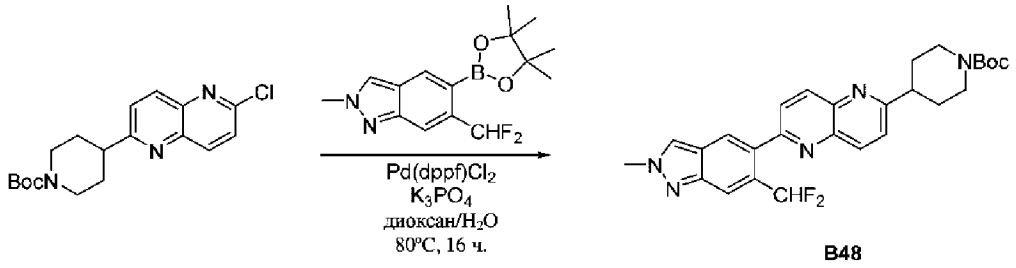
Синтез соединения 160



Смесь трет-бутил-(1R,5S,8S)-9-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4,9-диазатрицикло[6.3.0.0^{1,5}]ундекан-4-карбоксилата (50 мг, 0,088 ммоль, 1,00 экв.), CF_3COOH (0,3 мл, 4,039 ммоль, 46,10 экв.) и DCM (3 мл, 47,19 ммоль, 538,62 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 2) с получением 5-{6-[(1R,5S,8S)-4,9-диазатрицикло[6.3.0.0^{1,5}]ундекан-4-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (12,6 мг, 33,47%) в виде твердого вещества.

Пример 15. Синтез соединения 196

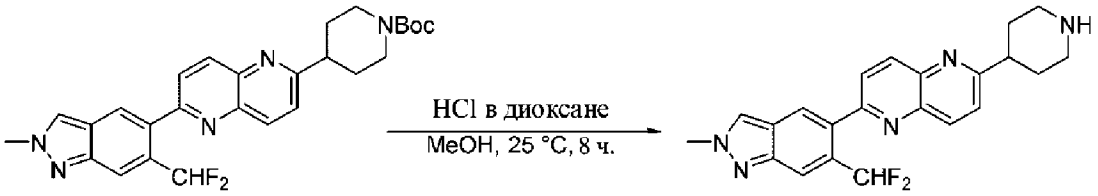
Синтез промежуточного соединения B48



B48

К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,287 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(дифторметил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (132,88 мг, 0,430 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (0,25 мл) добавляли по каплям $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (46,84 мг, 0,057 ммоль, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (183,07 мг, 0,861 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (15:1) с получением трет-бутил-4-{6-[6-(дифторметил)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 49,33%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 494 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 196

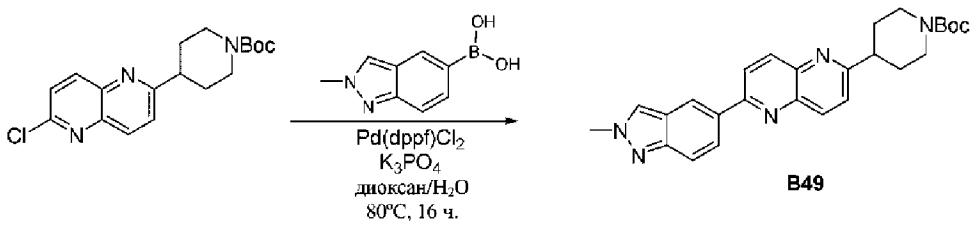


B48 196

Смесь трет-бутил-4-{6-[6-(дифторметил)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,203 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 3) с получением 2-[6-(дифторметил)-2-метилиндазол-5-ил]-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (53,3 мг, 66,86%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 394 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,44 (dd, *J*=8,7, 0,9 Гц, 1H), 8,38 (dd, *J*=8,7, 0,9 Гц, 1H), 8,17 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82-7,73 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,12-2,98 (m, 3H), 2,67 (td, *J*=11,8, 2,6 Гц, 2H), 1,88 (d, *J*=10,6 Гц, 2H), 1,77 (qd, *J*=12,2, 3,9 Гц, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6) δ -111,33.

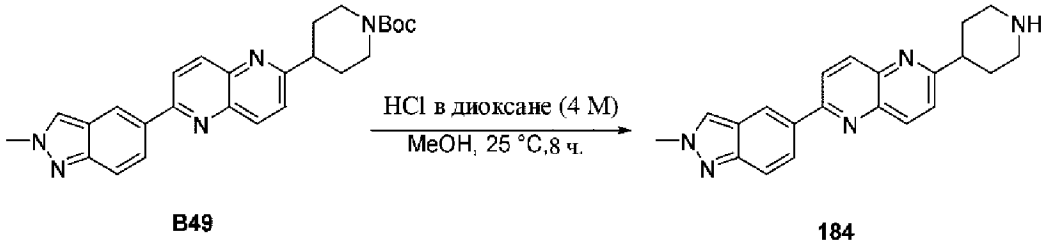
Пример 16. Синтез соединения 184

Синтез промежуточного соединения B49



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,144 ммоль, 1 экв.) и 2-метилиндазол-5-илбороновой кислоты (37,94 мг, 0,216 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1,25 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (11,71 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (91,54 мг, 0,432 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[6-(2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 62,74%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 444 $[M+H]^+$.

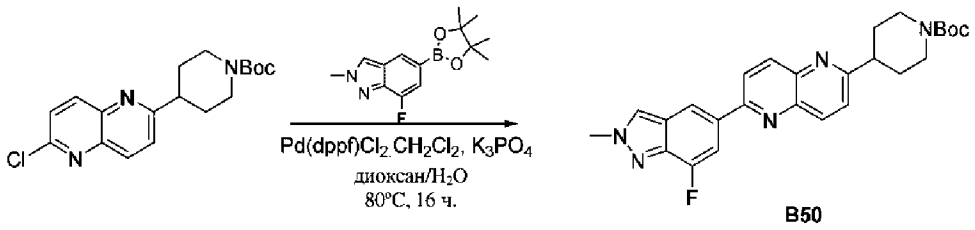
Синтез соединения 184



Смесь трет-бутил-4-[6-(2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,135 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (0,6 мл) в метаноле (0,6 мл) перемешивали в течение 6 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 4) с получением 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (7,4 мг, 15,93%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 344 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (t, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,41-8,34 (m, 2H), 8,27 (dd, *J*=9,1, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J*=8,9, 5,3 Гц, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 2H), 3,01 (ddt, *J*=11,7, 7,3, 3,7 Гц, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 1,87 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,3, 4,0 Гц, 2H).

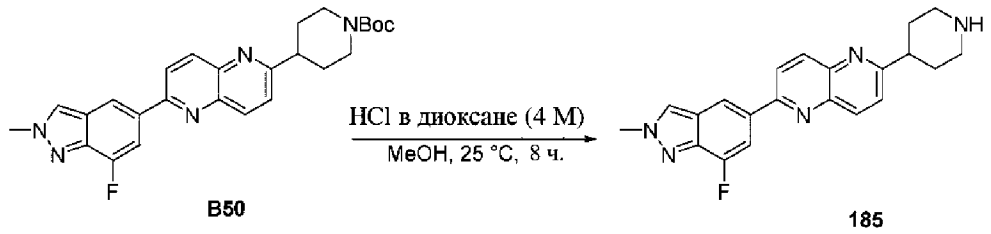
Пример 17. Синтез соединения 185

Синтез промежуточного соединения B50



К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (119,07 мг, 0,430 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли по каплям $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (46,84 мг, 0,057 ммоль, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (183,07 мг, 0,861 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил-4-[6-(7-фтор-2-метилиндазол-5-ил-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 67,83%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 462 $[M+H]^+$.

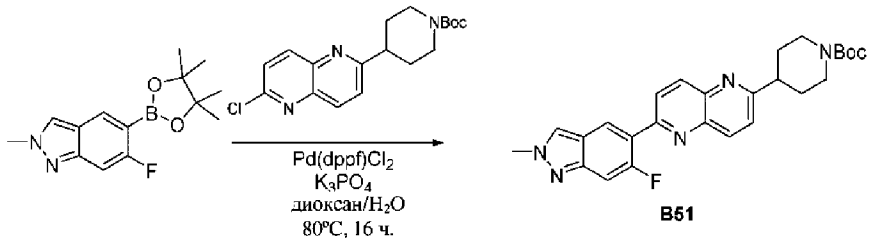
Синтез соединения 185



Смесь трет-бутил-4-[6-(7-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,152 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл) в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 5) с получением 2-(7-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (35,8 мг, 65,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 362 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 8,41 (d, *J*=7,4 Гц, 3H), 7,84 (dd, *J*=12,4, 1,1 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,14-2,96 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,3, 4,0 Гц, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6) δ -116,75, -182,13.

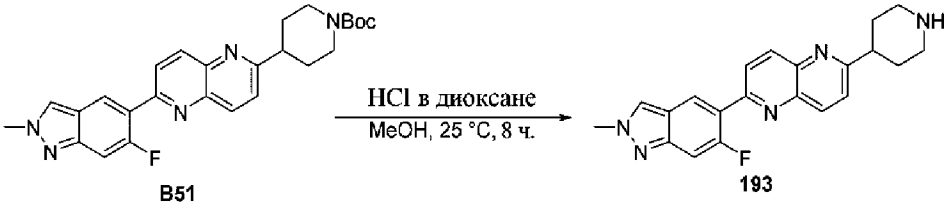
Пример 18. Синтез соединения 193

Синтез промежуточного соединения B51



К перемешиваемой смеси 6-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (100 мг, 0,362 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (151,17 мг, 0,434 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли по каплям $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (59 мг, 0,072 ммоль, 0,2 экв.) и K_3PO_4 (230,62 мг, 1,086 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[6-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 41,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 462 $[M+H]^+$.

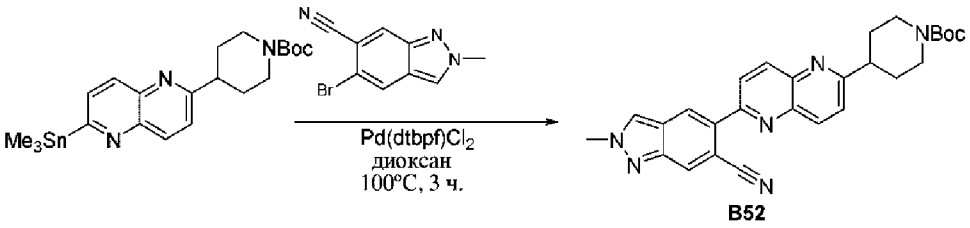
Синтез соединения 193



Смесь трет-бутил-4-[6-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,130 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (6 мл) в метаноле (6 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 6) с получением 2-(6-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (37,3 мг, 79,39%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 362 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 8,45-8,34 (m, 3H), 8,08 (dd, *J*=8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, *J*=12,6 Гц, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,11-2,97 (m, 3H), 2,66 (td, *J*=12,1, 2,6 Гц, 2H), 1,88 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,2, 4,0 Гц, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6) δ -119,05.

Пример 19. Синтез соединения 204

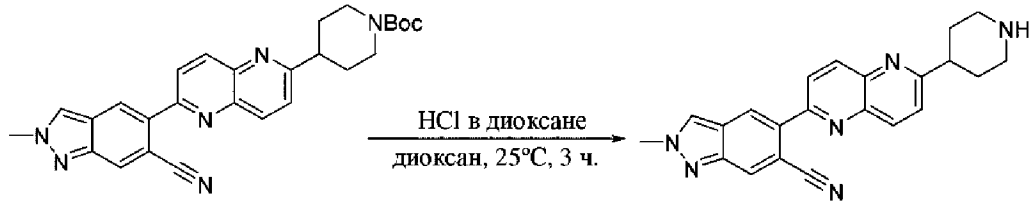
Синтез промежуточного соединения B52



B52

К перемешиваемой смеси 5-бром-2-метилиндазол-6-карбонитрила (111,54 мг, 0,472 ммоль, 1,50 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (41,06 мг, 0,063 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли порциями трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (150 мг, 0,315 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил-4-[6-(6-циано-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 81,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 469 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 204

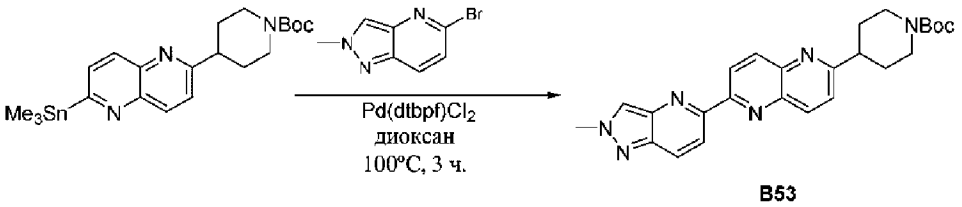


B52 **204**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[6-(6-циано-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,213 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли порциями HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 7) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-карбонитрила (23,6 мг, 30,01%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 369 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,51-8,44 (m, 2H), 8,43-8,36 (m, 2H), 8,20 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,72 (t, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,92 (d, *J*=12,8 Гц, 2H), 1,87-1,73 (m, 2H)

Пример 20. Синтез соединения 199

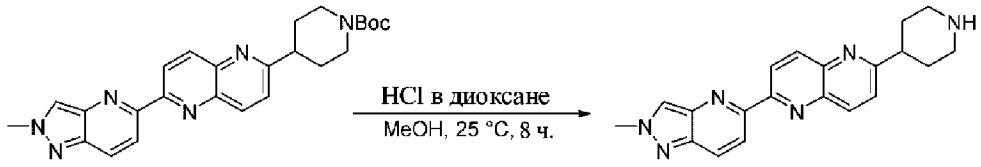
Синтез промежуточного соединения B53



B53

К перемешиваемой смеси 5-бром-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридина (120,23 мг, 0,567 ммоль, 1,5 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (49,27 мг, 0,076 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли порциями трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,378 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил-4-(6-{2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 53,56%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 445 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 199

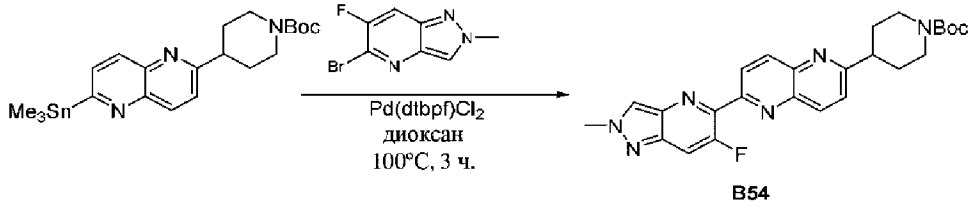


B53 **199**

Раствор трет-бутил-4-(6-{2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,180 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (8 мл) в метаноле (8 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 5) с получением 2-{2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (12,1 мг, 19,52%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 345 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85-8,79 (m, 2H), 8,58 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,45 (dd, *J*=8,7, 5,2 Гц, 2H), 8,26 (dd, *J*=9,1, 1,0 Гц, 1H), 7,77 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,06 (t, *J*=13,7 Гц, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,3, 4,0 Гц, 2H).

Пример 21. Синтез соединения 205

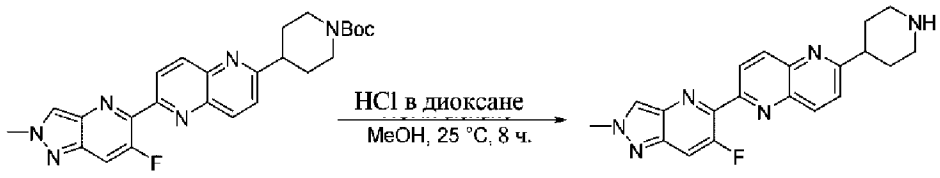
Синтез промежуточного соединения B54



B54

К перемешиваемому раствору 5-бром-6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридина (144,92 мг, 0,630 ммоль, 1,5 экв.) и Pd(DtBPF)Cl_2 (54,74 мг, 0,084 ммоль, 0,2 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли порциями трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,420 ммоль, 1 экв.) в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-(6-{6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 51,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 463 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 205

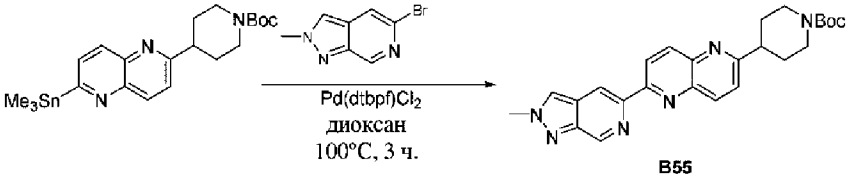


B54 205

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-{6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,195 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли порциями HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл, 164,559 ммоль, 845,71 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 6) с получением 2-{6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (12,4 мг, 17,58%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 363 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,49 (dd, *J*=8,8, 0,8 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=8,7, 0,8 Гц, 1H), 8,30 (dd, *J*=8,8, 1,0 Гц, 1H), 8,13 (dd, *J*=11,8, 1,0 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,13-2,99 (m, 3H), 2,66 (td, *J*=12,3, 2,5 Гц, 2H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,76 (qd, *J*=12,2, 4,0 Гц, 2H). **^{19}F ЯМР** (376 МГц, DMSO-d_6) δ -123,77.

Пример 22. Синтез соединения 200

Синтез промежуточного соединения B55

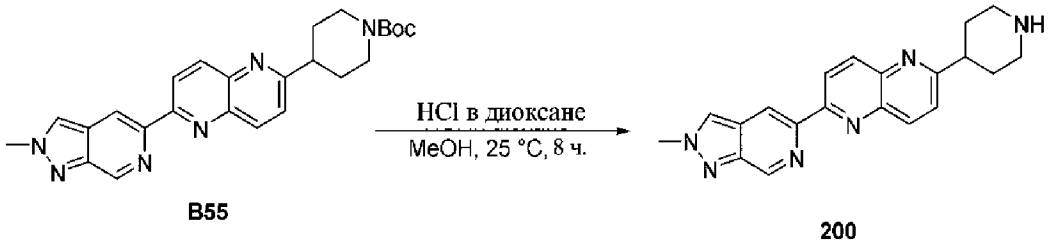


B55

К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,378 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-2-метилпиразоло[3,4-c]пиридина (120,23 мг, 0,567 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли порциями

$Pd(DtBPF)Cl_2$ (49,27 мг, 0,076 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-(6-{2-метилпиразоло[3,4-c]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (95 мг, 56,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 445 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 200

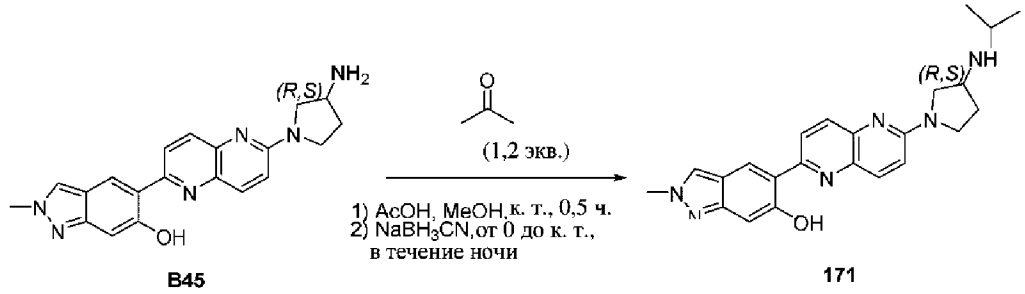


B55 **200**

Смесь трет-бутил-4-(6-{6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,195 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (8 мл) в метаноле (8 мл) перемешивали в течение 8 ч. при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 6) с получением 2-{6-фтор-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил}-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (10,3 мг, 14,61%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 345 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (t, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,92 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,80 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (ddd, *J*=17,6, 8,8, 0,8 Гц, 2H), 7,75 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,12-2,98 (m, 3H), 2,77 (s, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,77 (qd, *J*=12,2, 3,9 Гц, 2H).

Пример 23. Синтез соединений 169-173, 179, 180, 182, 188, 189, 192, 194, 195

Синтез соединения 171

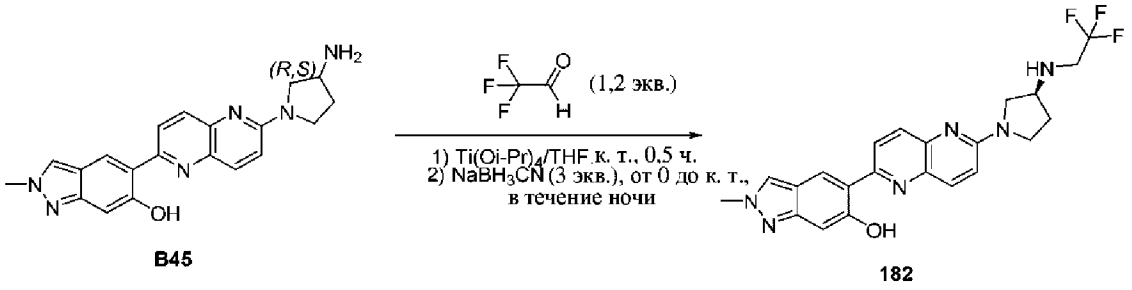


B45 **171**

5-{6-[(3S)-3-Аминопирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ол (70 мг, 0,194 ммоль, 1,00 экв.), ацетон (16,92 мг, 0,291 ммоль, 1,5 экв.), метанол (2 мл) и CH_3COOH (11,66 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли раствор $NaBH_3CN$ (36,62 мг, 0,582 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили

с помощью воды (3 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 4) с получением 5-{6-[(3S)-3-(циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (24,1 мг, 29,91%) в виде твердого вещества.

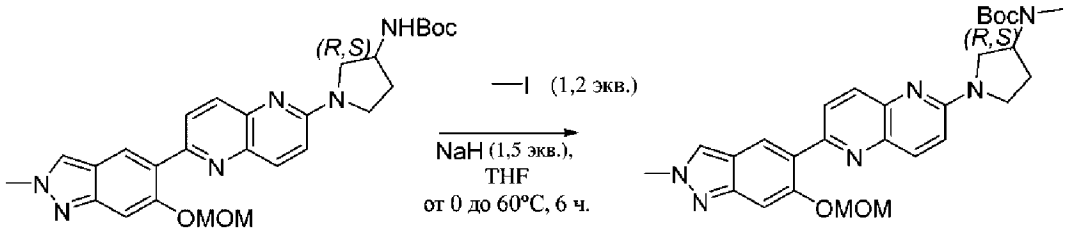
Синтез соединения 182



B45 182

5-{6-[(3S)-3-Аминопирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ол (100 мг, 0,277 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1,1-диол (64,39 мг, 0,554 ммоль, 2 экв.), THF (1,6 мл) и $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (0,4 мл, 1,337 ммоль, 4,82 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли $NaBH_3CN$ (52,31 мг, 0,831 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили с помощью воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 2, градиент 2) с получением 2-метил-5-{6-[(3S)-3-[(2,2,2-трифторэтил)-амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (3,3 мг) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B56

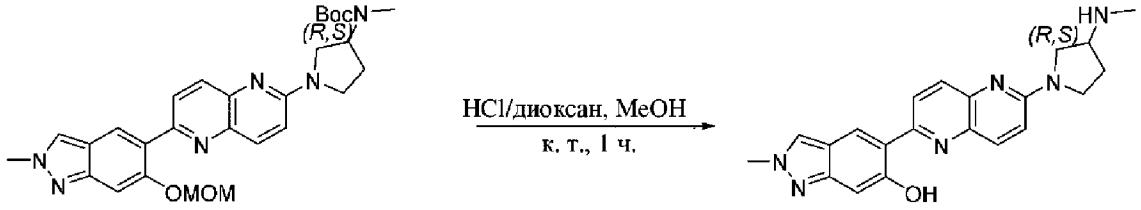


B44 B56

Трет-бутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]карбамат (70 мг, 0,139 ммоль, 1 экв.), THF (2 мл) и NaH (4,99 мг, 0,209 ммоль, 1,5 экв.) объединяли при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. К реакционной смеси добавляли MeI (39,38 мг, 0,278 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C, затем гасили с помощью воды/льда (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (50 мг, 69,50%), который применяли на следующей стадии без

дополнительный очистки.

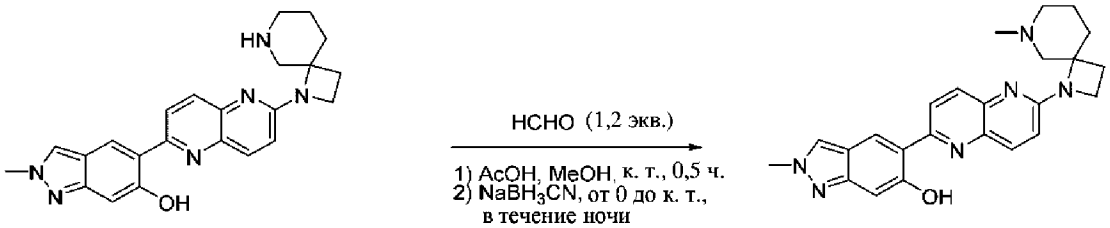
Синтез соединений 170 и 172



B56 **170, 172**

Трет-бутил-N-[(3S)-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамат (50 мг, 0,096 ммоль, 1,00 экв.), метанол (3 мл) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл, 98,736 ммоль, 1024,12 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 8) с получением 2-метил-5-{6-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (11,5 мг, 31,70%) в виде твердого вещества.

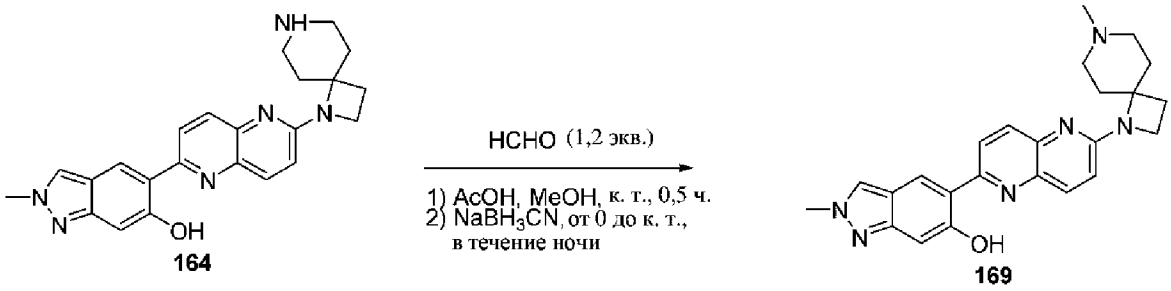
Синтез соединения 192



163 **192**

5-(6-{1,6-Диазаспиро[3.5]нонан-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ол (30 мг, 0,075 ммоль, 1,00 экв.), HCHO (3,37 мг, 0,112 ммоль, 1,5 экв.), метанол (2 мл) и AcOH (4,50 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли $NaBH_3CN$ (14,12 мг, 0,225 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили с помощью воды (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной хиральной HPLC (условие 1, градиент 1, время удерживания (мин.): 5,9) с получением 2-метил-5-(6-{6-метил-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (1,8 мг) в виде твердого вещества.

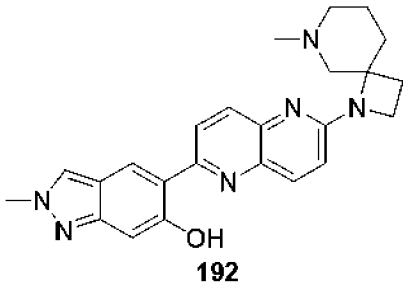
Синтез соединения 169

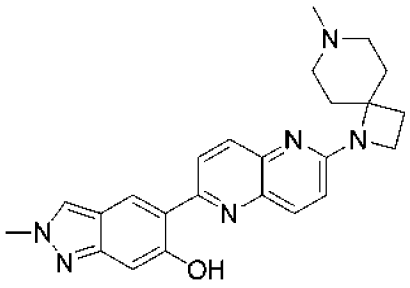
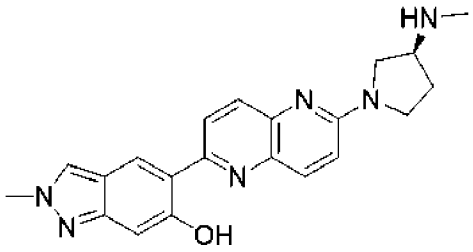
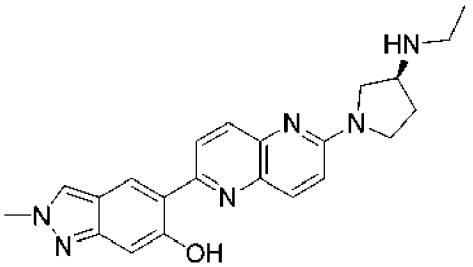


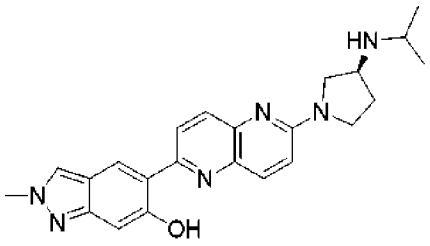
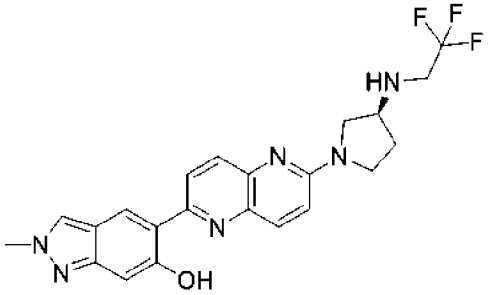
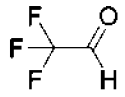
164 169

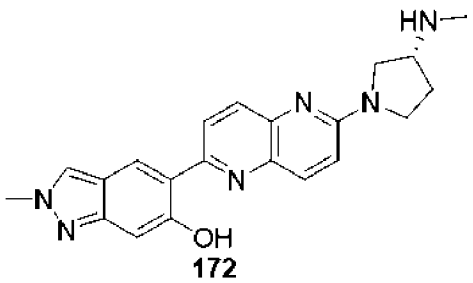
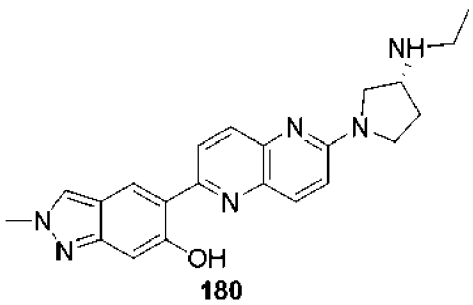
5-(6-{1,6-Диазаспиро[3.5]нонан-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ол (30 мг, 0,075 ммоль, 1,00 экв.), HCHO (3,37 мг, 0,112 ммоль, 1,5 экв.), метанол (2 мл) и AcOH (4,50 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли $NaBH_3CN$ (14,12 мг, 0,225 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили с помощью воды (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) с получением 2-метил-5-(6-{6-метил-1,6-диазаспиро[3.5]нонан-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (3,7 мг, 11,06%) в виде твердого вещества.

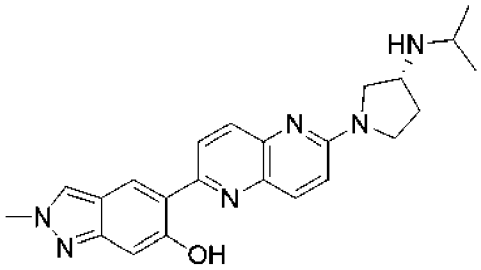
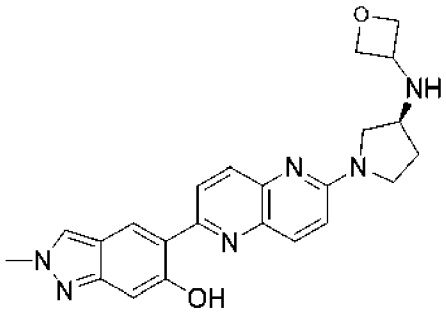
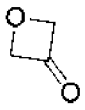
Соединения 169-173, 179, 180, 182, 188, 189, 192, 194 и 195 получали в соответствии с процедурами, изложенными в данном документе, изложенными в данном примере 23. В приведенной ниже таблице представлены промежуточные соединения, применяемые в данных процедурах, и окончательные характеристические данные соединений.

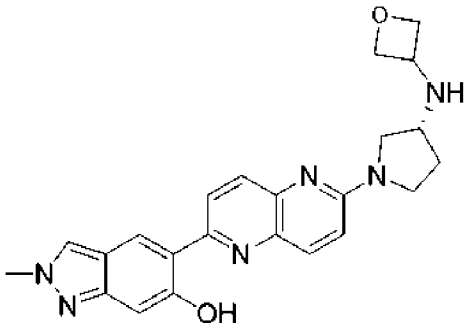
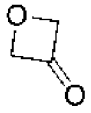
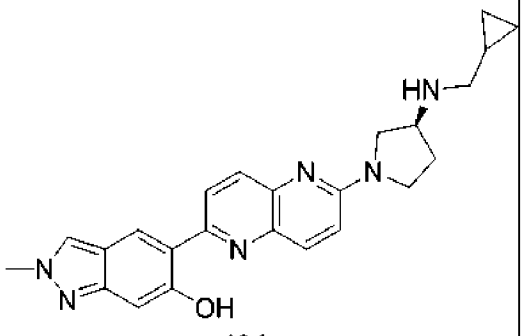
Номер и структура соединения	**Реагент для реакции сочетания**	**LCMS (ESI, *масса/заряд)* $[M+H]^+$**	**^{1}H ЯМР δ**
 **192**	—I	415	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,05 (t, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (t, *J*=7,6 Гц, 2H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,29 (d, *J*=4,5 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (t, *J*=8,0 Гц, 1H), 1,86 (s, 2H),

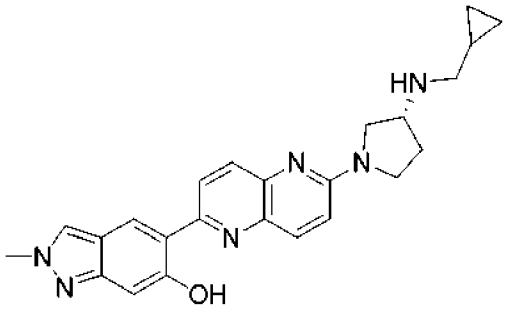
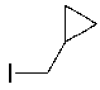
			1,65 (s, 1H), 1,56 (s, 1H)
 **169**	—I	415	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,32 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,02 (d, *J*=9,0 Гц, 2H), 6,91 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,06-3,97 (m, 2H), 2,77 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,21 (d, *J*=6,8 Гц, 5H), 1,98 (t, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,77 (d, *J*=12,3 Гц, 2H)
 **170**	—I	375	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=13,6, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75-3,54 (m, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,11 (dt, *J*=12,9, 6,3 Гц, 1H), 1,95-1,79 (m, 2H)
 **179**		389	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=14,6, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц,

			1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,74 (dd, *J*=10,6, 5,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,61 (tt, *J*=7,3, 3,6 Гц, 2H), 2,14 (dq, *J*=12,2, 6,3 Гц, 1H), 1,86 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 1,04 (t, *J*=7,1 Гц, 3H)
 **171**		403	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=14,1, 9,1 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,80 (dd, *J*=10,3, 6,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,55 (dd, *J*=16,4, 7,7 Гц, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,86 (p, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,16 (dq, *J*=12,2, 5,9 Гц, 1H), 1,82 (dt, *J*=12,4, 7,1 Гц, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,03 (dd, *J*=6,2, 4,5 Гц, 6H)
 **182**		443	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,45-8,37 (m, 2H), 8,33 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 8,27 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 7,31 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,96-3,78 (m,

			2H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,49 (q, *J*=10,1 Гц, 2H), 2,26 (dt, *J*=13,4, 6,4 Гц, 1H), 2,06 (dq, *J*=13,0, 6,5 Гц, 1H)
 **172**		375	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=13,6, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75-3,62 (m, 3H), 3,40 (s, 1H), 3,30 (d, *J*=4,9 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (dq, *J*=12,9, 6,9 Гц, 1H), 1,87 (dd, *J*=12,8, 6,9 Гц, 2H)
 **180**		389	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (ddd, *J*=14,3, 9,2, 0,8 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,73 (dd, *J*=10,5, 5,7 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,57 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,40 (dd, *J*=10,5, 5,2 Гц, 2 H), 2,61 (qt, *J*=7,0, 3,6 Гц, 2H),

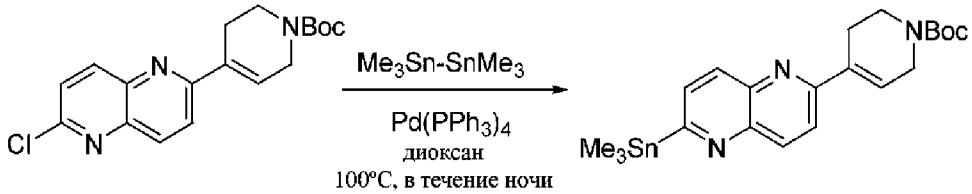
			2,19-2,08 (m, 1H), 1,85 (q, *J*=6,4 Гц, 2H), 1,04 (t, *J*=7,1 Гц, 3H)
 **173**		403	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 2H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,79 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,86 (hept, *J*=6,1 Гц, 1H), 2,16 (ddd, *J*=12,3, 7,2, 3,7 Гц, 1H), 1,80 (ddd, *J*=24,2, 15,9, 8,7 Гц, 2H), 1,03 (dd, *J*=6,2, 4,6 Гц, 6H)
 **189**		417	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (ddd, *J*=16,9, 9,2, 0,8 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,68 (ddd, *J*=7,0, 5,7, 3,0 Гц, 2H), 4,36 (dt, *J*=9,0, 6,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (q, *J*=7,3 Гц, 1H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,55 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,81 (d, *J*=7,3 Гц,

			1H), 2,08 (dq, *J*=12,8, 6,5 Гц, 1H), 1,81 (dd, *J*=12,3, 6,5 Гц, 1H)
 **188**		417	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=16,9, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,68 (td, *J*=6,5, 2,9 Гц, 2H), 4,36 (dt, *J*=9,1, 6,2 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (q, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,55 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,08 (dd, *J*=12,1, 6,2 Гц, 1H), 1,81 (dd, *J*=12,1, 6,4 Гц, 1H)
 **194**		415	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (t, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,09 (ddd, *J*=15,3, 9,1, 0,8 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (t, *J*=0,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=11,0, 6,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,46 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 2,47 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 2,14 (dd,

			J=12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,88 (s, 2H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,18-0,05 (m, 2H)
 **195**		415	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=15,9, 9,2 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=10,8, 5,9 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,47 (d, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,14 (dd, *J*=12,5, 6,4 Гц, 1H), 1,87 (s, 2H), 0,96-0,84 (m, 1H), 0,47-0,38 (m, 2H), 0,14 (dt, *J*=5,7, 2,8 Гц, 2H)

Пример 24. Синтез соединения 101

Синтез промежуточного соединения B57

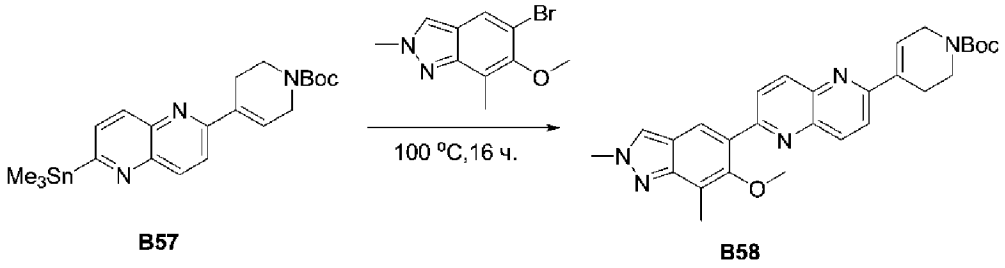


B57

Объединяли трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (200,0 мг, 0,57 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (66,83 мг, 0,058 ммоль, 0,1 экв.), 1,4-диоксан (3,0 мл, 35,41 ммоль, 61,23 экв.) и Sn_2Me_6 (670,98 мг, 1,156 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 16 ч. при 100°C, затем охлаждали до 25°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью KF. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические слои объединяли. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением

трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 72,9%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 476 $[M+H]^+$.

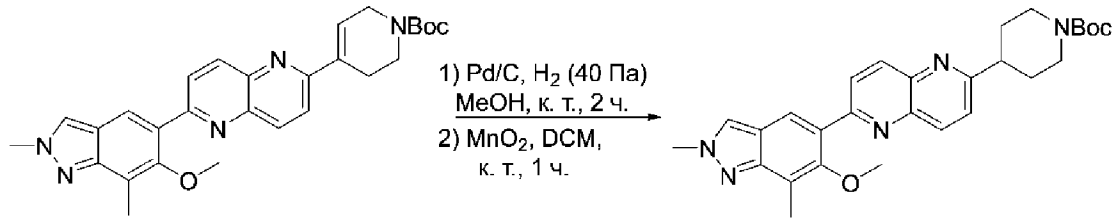
Синтез промежуточного соединения B58



B57 **B58**

Объединяли трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (180,0 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-6-метокси-2,7-диметилиндазол (96,84 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (43,86 мг, 0,038 ммоль, 0,10 экв.) и толуол (3,0 мл, 28,19 ммоль, 74,28 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 100°C, затем охлаждали до 25°C. Затем реакционную смесь гасили с помощью KF. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические слои объединяли и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем с помощью этилацетата/петролейного эфира (9:1) с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (110 мг, 59,6%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 486 $[M+H]^+$.

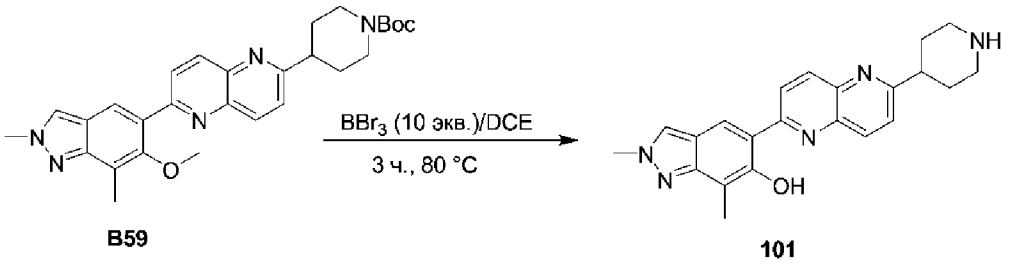
Синтез промежуточного соединения B59



B58 **B59**

Смесь трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (100 мг), Pd/C (20 мг) и метанола (3 мл) перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (40 Па) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM (3 мл) и объединяли с MnO_2 (179,03 мг, 2,06 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 89,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 488 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 101

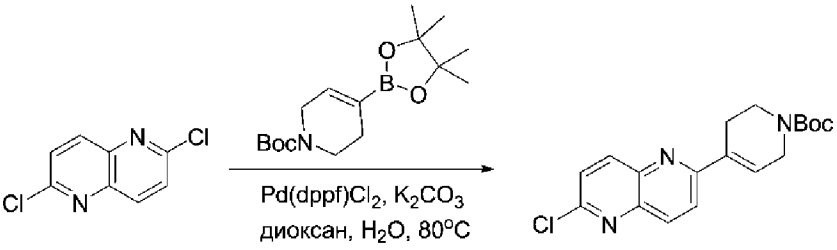


B59 **101**

Объединяли трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (90,0 мг, 0,185 ммоль, 1,0 экв.), DCE (1,0 мл, 12,63 ммоль, 68,44 экв.) и BBr_3 (462,41 мг, 1,85 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C, затем гасили метанолом. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30-150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 45% фазы B за 8 мин.)) с получением 2,7-диметил-5-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (9,4 мг, 13,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,17 (s, 1H), 8,57-8,67 (m, 2H), 8,40-8,48 (m, 3H), 7,78 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,09 (s, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,54-2,77 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,88 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,75 (d, *J*=11,9 Гц, 2H).

Пример 25. Синтез соединения 105

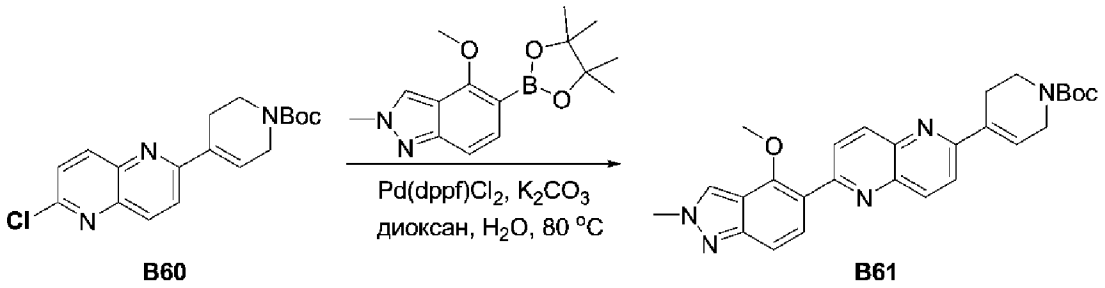
Синтез промежуточного соединения B60



B60

К 2,6-дихлор-1,5-нафтиридину (2 г, 10,04 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилату (3,73 г, 12,06 ммоль, 1,2 экв.) в смеси диоксана (16 мл) и воды (4 мл) добавляли K_2CO_3 (4,2 г, 36,18 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (394,8 мг, 1,81 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (70% EA в PE) с получением трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (2,2 г, 63,31%) в виде масла. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 346,00 $[M+H]^+$.

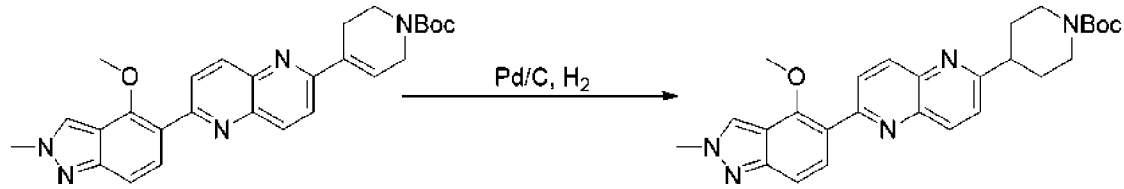
Синтез промежуточного соединения B61



B60 **B61**

К смеси трет-бутил-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,578 ммоль, 1,00 экв.), 4-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (166,64 мг, 0,578 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (239,78 мг, 1,734 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (1,60 мл) и воде (0,40 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (21,16 мг, 0,029 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с получением трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (260 мг, 95,34%) в виде масла. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 472,05 $[M+H]^+$.

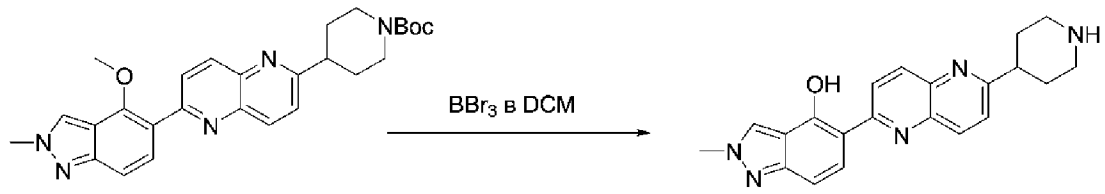
Синтез промежуточного соединения B62



B61 **B62**

К раствору трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (260,00 мг) в метаноле (10,00 мл) добавляли Pd/C (200,00 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. в атмосфере H_2 (15 фунт/кв. дюйм), затем фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, чистота 70%). **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 474,10 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 105



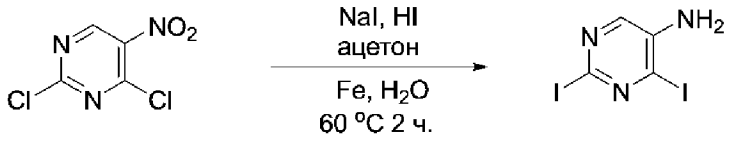
B62 **105**

К раствору трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,211 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли

BBr_3 (6,33 мл, 6,330 ммоль, 30,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент: от 10% до 50% за 10 мин.) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-4-ола (1,3 мг, 1,61%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 360,15 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,46-8,40 (m, 3H), 8,37 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,76 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,02 (t, *J*=12,3 Гц, 2H), 2,22-1,95 (m, 4H).

Пример 26. Синтез соединения 107

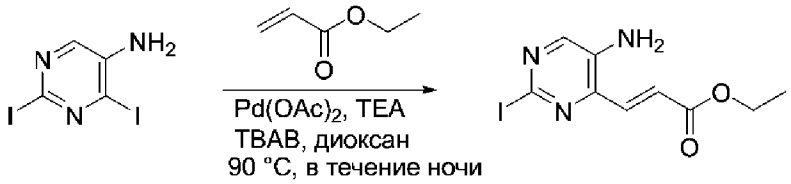
Синтез промежуточного соединения B63



B63

Смесь 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (10,0 г, 51,554 ммоль, 1,00 экв.), NaI (30,9 г, 206,212 ммоль, 4,00 экв.) и HI (3,0 мл, 39,894 ммоль, 0,77 экв.) в ацетоне (100,0 мл) перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли Fe (14,4 г, 257,857 ммоль, 5,00 экв.) и воду (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 60°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (2:1) с получением 2,4-дийодпиримидин-5-амина (5 г, 27,96%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 348 $[M+H]^+$.

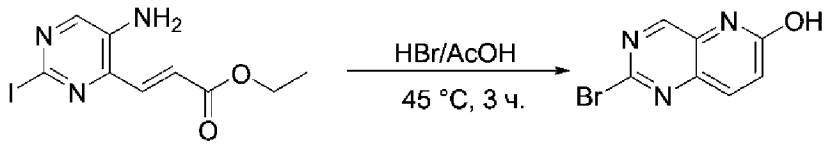
Синтез промежуточного соединения B64



B63 **B64**

Смесь 2,4-дийодпиримидин-5-амина (5,00 г, 14,413 ммоль, 1,00 экв.), этилакрилата (7,22 г, 72,116 ммоль, 5,00 экв.), TBAB (6,97 г, 21,620 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(AcO)_2$ (0,16 г, 0,721 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (5,83 г, 57,654 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (50,00 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (1:1) с получением этил-(2E)-3-(5-амино-2-йодпиримидин-4-ил)проп-2-еноата (2 г, 43,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 320 $[M+H]^+$.

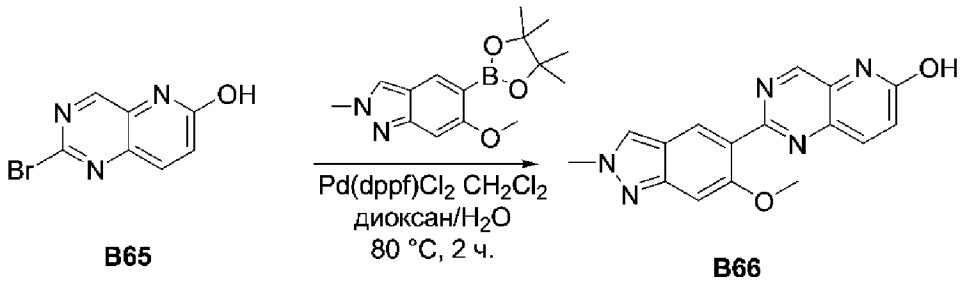
Синтез промежуточного соединения B65



B64 **B65**

Смесь этил-(2E)-3-(5-амино-2-йодпиримидин-4-ил)проп-2-еноата (2,00 г, 6,268 ммоль, 1,00 экв.) в HBr в уксусной кислоте (40%) (20,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 45°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в метаноле (5 мл), нейтрализовали до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.), и образовывался осадок. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали метанолом (1 x 2 мл) с получением 2-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (1,2 г, 84,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 226 $[M+H]^+$.

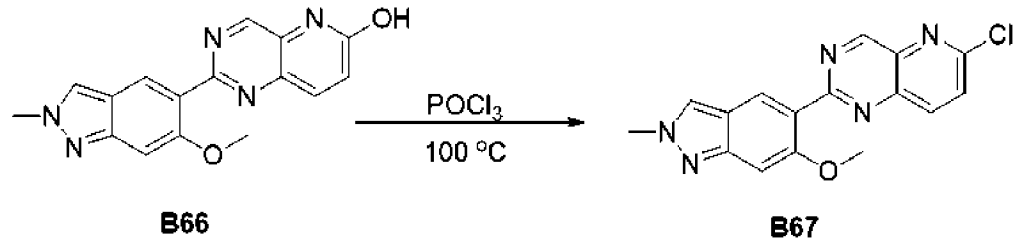
Синтез промежуточного соединения B66



B65 **B66**

К смеси 2-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (400,00 мг, 1,770 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (611,91 мг, 2,124 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли K_3PO_4 (1126,91 мг, 5,309 ммоль, 3,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(72,08 мг, 0,088 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 с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (300 мг, 55,16%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 308$[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B67

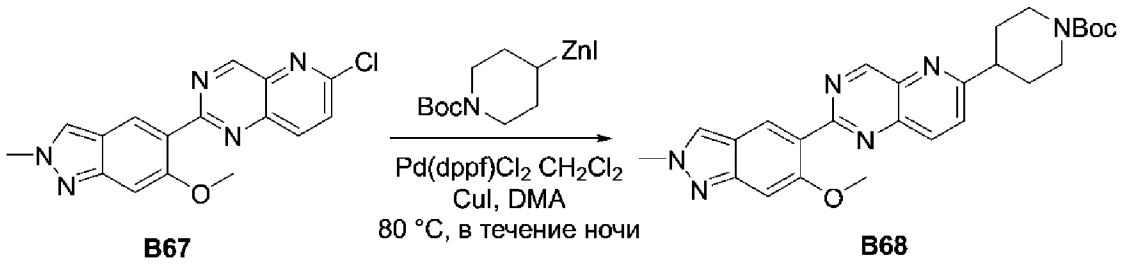


B66 **B67**

Раствор 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (130,00 мг, 0,423 ммоль, 1,00 экв.) в $POCl_3$(3,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой/льдом (20 мл) при комнатной

температуре, затем подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором Na_2CO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]-6-метокси-2-метилиндазола (100 мг, 72,57%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 326 $[M+H]^+$.

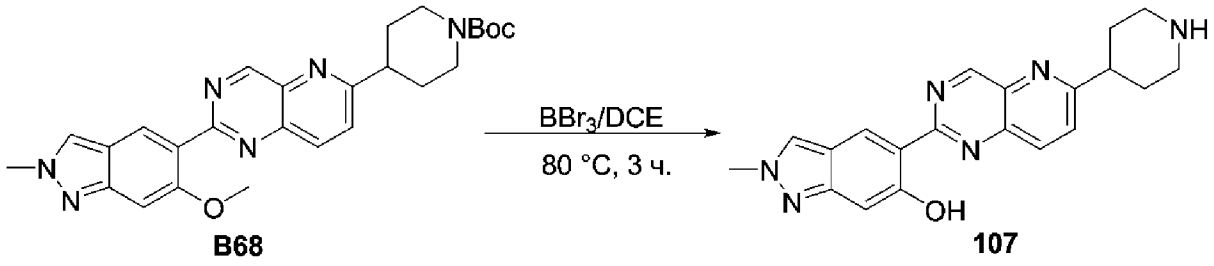
Синтез промежуточного соединения B68



B67 **B68**

Смесь 5-[6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]-6-метокси-2-метилиндазола (100 мг, 0,307 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (25,01 мг, 0,031 ммоль, 0,10 экв.), CuI (11,69 мг, 0,061 ммоль, 0,20 экв.) и [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинка (0,77 мл, 0,614 ммоль, 2,00 экв.) в DMA (5,00 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 41,19%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 107



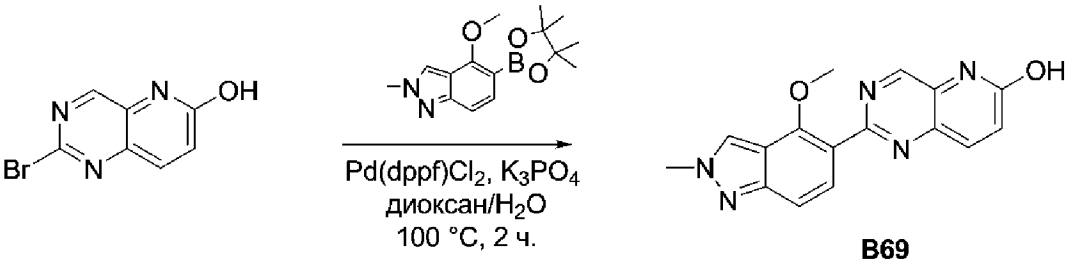
B68 **107**

Смесь трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60,00 мг, 0,126 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (316,74 мг, 1,264 ммоль, 10,00 экв.) в DCE (2,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили метанолом (1 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 37% фазы B за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-

d]пиримидин-2-ил]индазол-6-ола (14,8 мг, 32,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$. **^{1}Н ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,05 (s, 1H), 9,73 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52-8,46 (m, 2H), 8,03 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,14-3,03 (m, 3H), 2,71-2,60 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=13,0 Гц, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,2, 3,9 Гц, 2H).

Пример 27. Синтез соединения 108

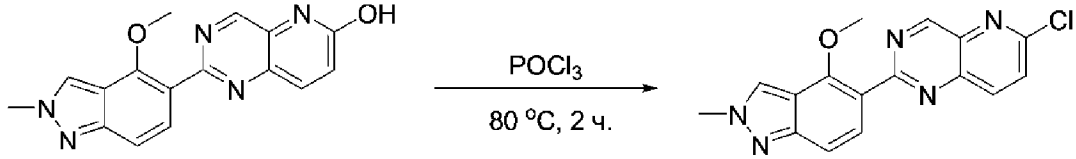
Синтез промежуточного соединения B69



B69

К смеси 2-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (500,00 мг, 2,212 ммоль, 1,00 экв.) и 4-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (764,89 мг, 2,654 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (8,00 мл) и воде (2,00 мл) добавляли K_3PO_4(1408,64 мг, 6,636 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (90,10 мг, 0,111 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением 2-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (300 мг, 44,13%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 308 $[M+H]^+$.

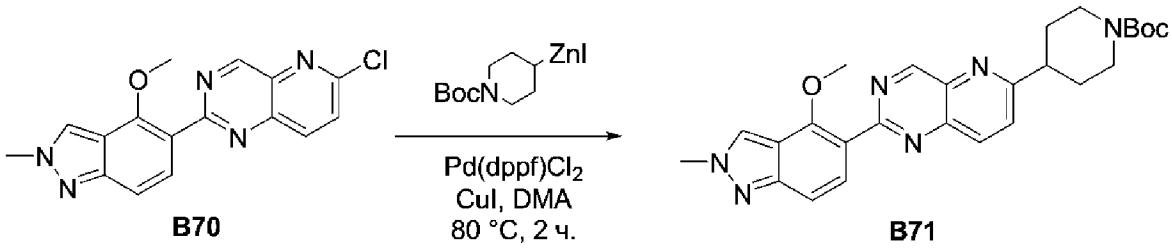
Синтез промежуточного соединения B70



B69 **B70**

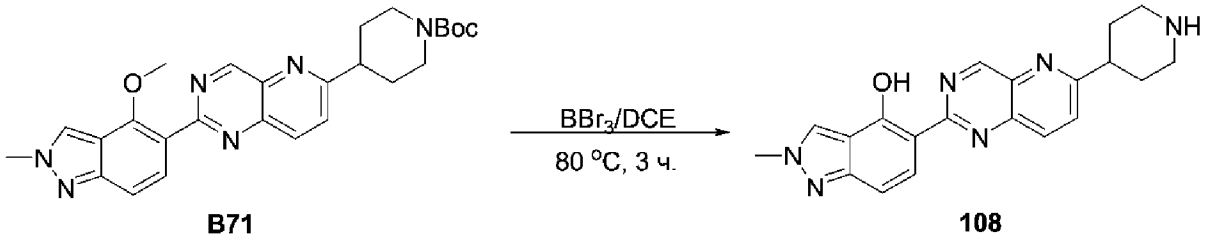
Раствор 2-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (150,00 мг, 0,488 ммоль, 1,00 экв.) в $POCl_3$ (7,50 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой/льдом (20 мл) при комнатной температуре, затем подщелачивали до pH 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]-4-метокси-2-метилиндазола (90 мг, 56,60%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 326 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B71



К раствору 5-[6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]-4-метокси-2-метилиндазола (15,00 мг, 0,046 ммоль, 1,00 экв.) и [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинка (0,12 мл, 0,096 ммоль, 2,08 экв.) в DMA (9,00 мл) добавляли CuI (1,75 мг, 0,009 ммоль, 0,20 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (3,75 мг, 0,005 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[2-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 38,14%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 493 $[M+H]^+$.

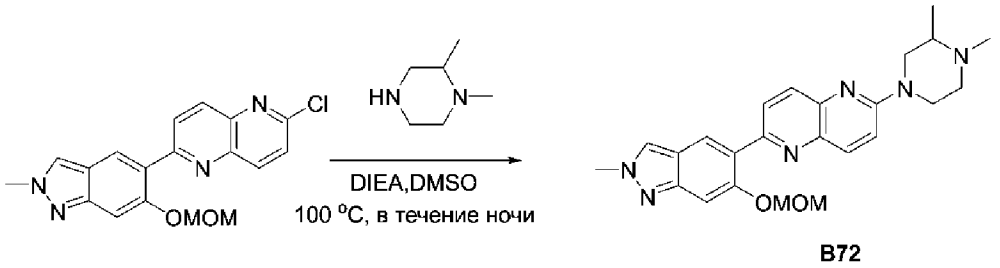
Синтез соединения 108



Смесь трет-бутил-4-[2-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d] пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50,00 мг, 0,105 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (263,95 мг, 1,054 ммоль, 10 экв.) в DCE (2,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили метанолом (2 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 50% фазы B за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]индазол-4-ола (2,8 мг, 7,37%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 14,62 (s, 1H), 9,68 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48-8,41 (m, 1H), 8,35 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,99 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,17 (dd, *J*=9,2, 0,9 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,15-2,99 (m, 3H), 2,66 (t, *J*=11,4 Гц, 2H), 1,89 (d, *J*=12,6 Гц, 2H), 1,75 (qd, *J*=11,9, 3,6 Гц, 2H).

Пример 28. Синтез соединения 118

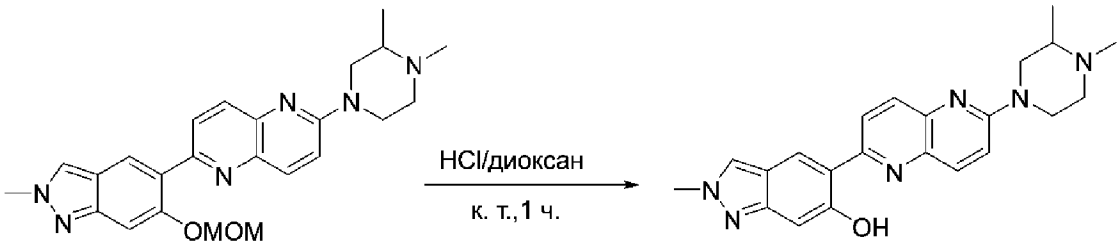
Синтез промежуточного соединения B72



B72

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (60,00 мг, 0,169 ммоль, 1,00 экв.), 1,2-диметилпиперазина (23,17 мг, 0,203 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (65,57 мг, 0,507 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением 2-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (65 мг, 88,86%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 118

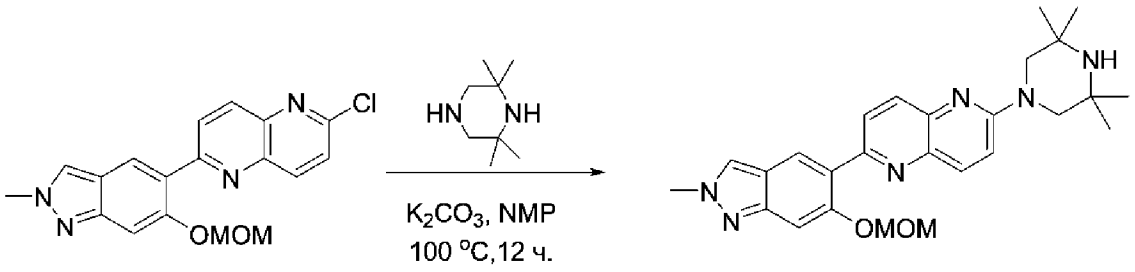


B72 **118**

К перемешиваемой смеси 2-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (100,0 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли по каплям HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 М, 4,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH 8 с помощью NH_3/MeOH и перекристаллизовывали с помощью MeOH с получением 5-[6-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (14,6 мг, 16,26%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H),8,21(s,1H), 8,12 (dd, *J*=22,6, 9,3 Гц, 1H), 7,56 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,35 (m,2H), 4,12 (s, 3H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,87 (d, *J*=11,5 Гц, 1H), 2,76 (dd, *J*=12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,10 (d, *J*=6,2 Гц, 3H).

Пример 29. Синтез соединения 122

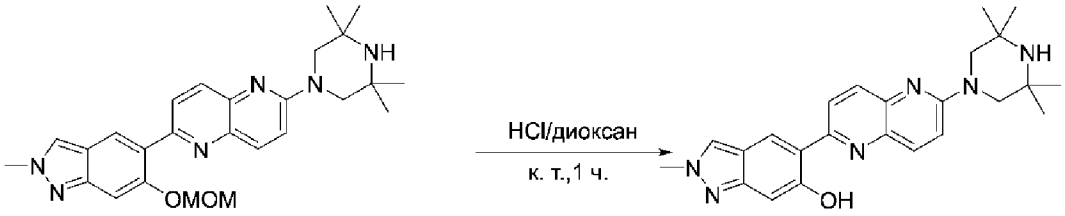
Синтез промежуточного соединения B73



B73

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (80,0 мг, 0,22 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперазина (57,7 мг, 0,40 ммоль, 1,80 экв.) и K_2CO_3 (93,4 мг, 0,67 ммоль, 3,00 экв.) в NMP (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали 50%-ным раствором NaCl (3×30,0 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью DCM/MeOH=10:1 с получением 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридина (18,0 мг, 11,0%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 461 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 122

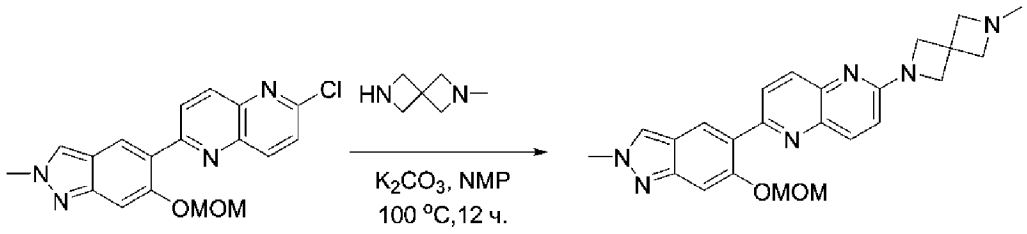


B73 **122**

Раствор 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридина (14,0 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) и TFA (0,10 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 55% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 7,37) с получением 2-метил-5-[6-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (1,6 мг, 12,5%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 2H), 8,10 (dd, *J*=9,4, 0,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J*=9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 1,12 (s, 12H).

Пример 30. Синтез соединения 123

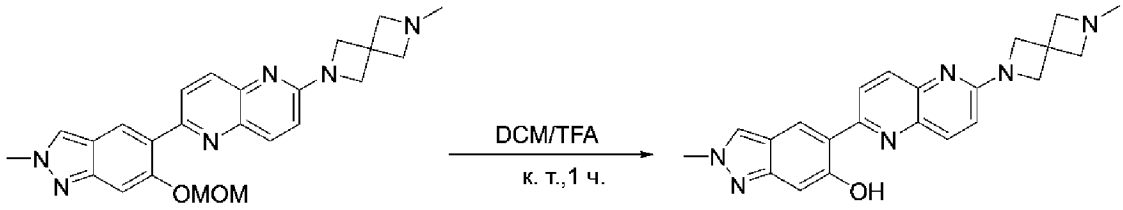
Синтез промежуточного соединения B74



B74

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (60,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), 2-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептана (34,1 мг, 0,30 ммоль, 1,80 экв.) и K_2CO_3 (70,1 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.) в NMP (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (20,0 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (3×30,0 мл, 50%), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью 9% MeOH в DCM с получением 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-[6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]-1,5-нафтиридина (27,0 мг, 29,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 431 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 123

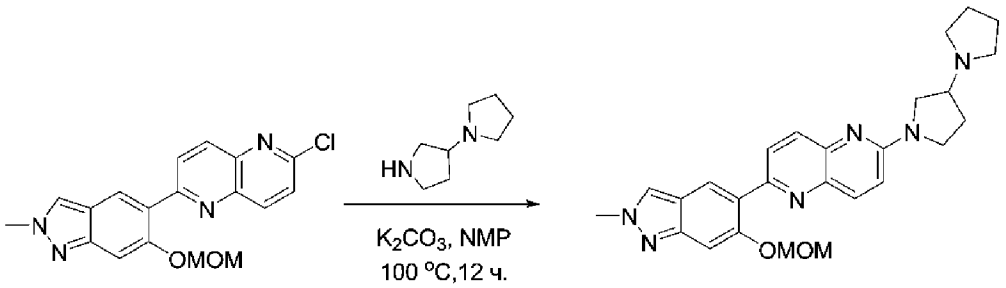


B74 **123**

Раствор 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-[6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]-1,5-нафтиридина (24,0 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) и TFA (0,10 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 40% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 7,17) с получением 2-метил-5-(6-[6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (1,8 мг, 7,8%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 387 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (dd, *J*=13,3, 9,1 Гц, 2H), 7,00 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,33 (s, 4H), 2,25 (s, 3H).

Пример 31. Синтез соединения 125

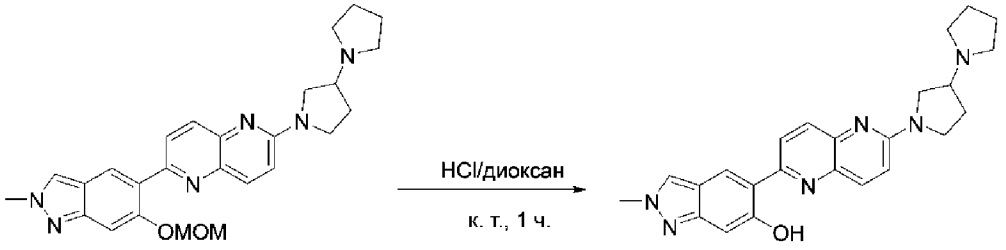
Синтез промежуточного соединения B75



B75

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (60,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), 1,3'-бипирролидина (42,6 мг, 0,30 ммоль, 1,80 экв.) и K_2CO_3 (93,4 мг, 0,67 ммоль, 4,00 экв.) в NMP (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 120°C. Полученную смесь разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (3×30,0 мл, 50%), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с помощью 6,8% MeOH в DCM с получением 2-[[1,3'-бипирролидин]-1'-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (24,0 мг, 24,7%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 459 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 125

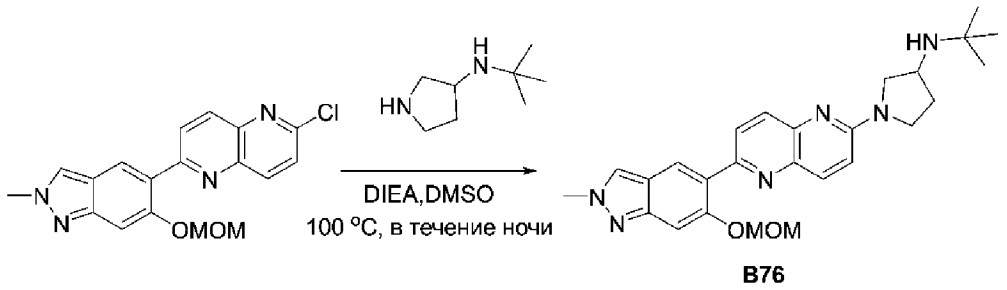


B75 **125**

Раствор 2-[[1,3'-бипирролидин]-1'-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (20,0 мг, 0,04 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) и TFA (0,10 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 50% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 7,62) с получением 5-(6-[[1,3'-бипирролидин]-1'-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (5,8 мг, 32,0%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16-8,04 (m, 2H), 7,18 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,85 (s, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,60-3,38 (m, 2H), 3,17 (d, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,95 (dd, *J*=19,5, 9,3 Гц, 1H), 1,73 (s, 4H).

Пример 32. Синтез соединения 127

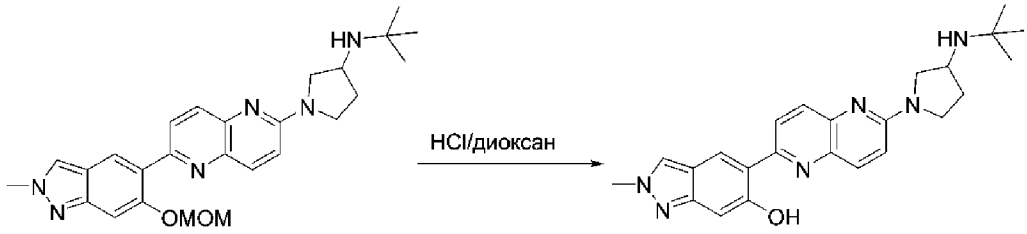
Синтез промежуточного соединения B76



B76

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (100,00 мг, 0,282 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (109,28 мг, 0,846 ммоль, 3 экв.) в DMSO (4 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-трет-бутил-1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (55 мг, 42,37%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 461 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 127

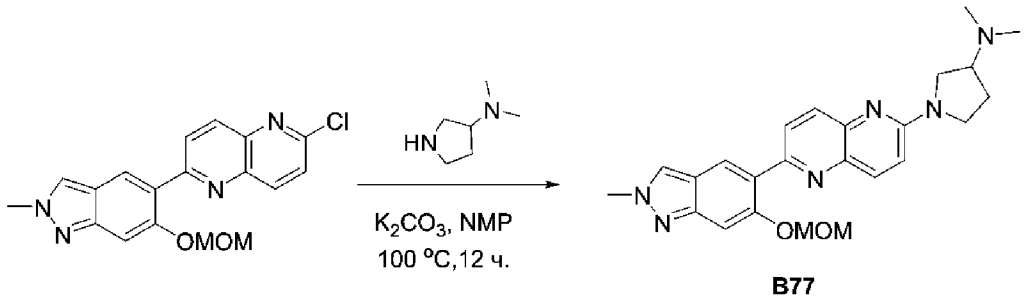


B76 **127**

К перемешиваемой смеси N-трет-бутил-1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (55,00 мг, 0,119 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (4 М, 4 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 55% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 5,07) с получением 5-[6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (25,3 мг, 50,87%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,43-8,33 (m, 2H), 8,09 (dd, *J*=13,0, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

Пример 33. Синтез соединения 129

Синтез промежуточного соединения B77



B77

Раствор 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (60,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), N, N-диметилпирролидин-3-амина (34,7 мг, 0,30 ммоль, 1,80 экв.) и K_2CO_3 (70,1 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.) в NMP (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (3×30 мл, 50%), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием 6,2% MeOH в DCM с получением 1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-N, N-диметилпирролидин-3-амина (38,0 мг, 49,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 129

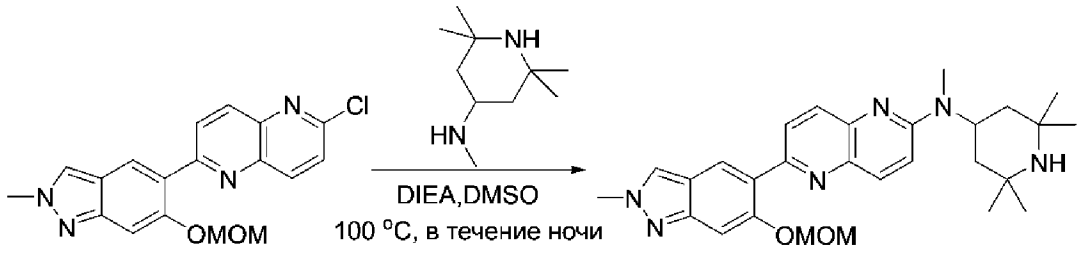


B77 **129**

Раствор 1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-N, N-диметилпирролидин-3-амина (34,0 мг, 0,07 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (1,00 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10 B до 50 B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 7,62) с получением 5-[6-[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (13,3 мг, 43,29%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 389 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (dd, *J*=14,0, 9,2 Гц, 2H), 7,19 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,89 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,70-3,36 (m, 2H), 2,83 (p, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,24 (s, 7H), 1,85 (q, *J*=10,1 Гц, 1H).

Пример 34. Синтез соединения 130

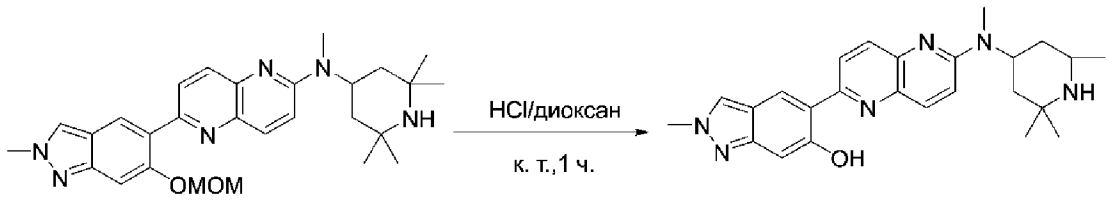
Синтез промежуточного соединения B78



B78

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (90,00 мг, 0,254 ммоль, 1,00 экв.), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина (51,84 мг, 0,305 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (98,36 мг, 0,762 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением 6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (30 мг, 24,20%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 489 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 130



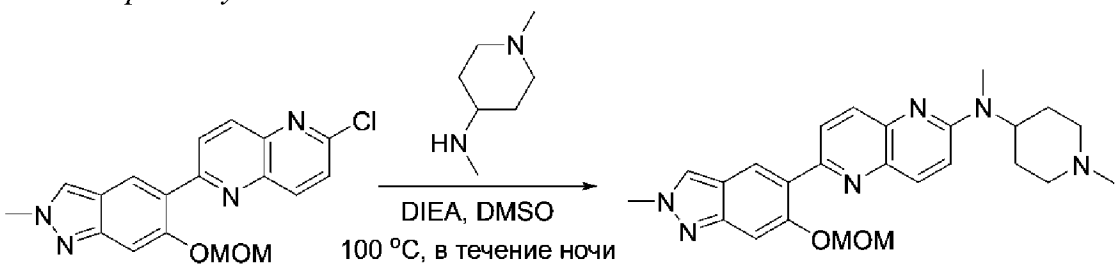
B78 **130**

К перемешиваемому раствору 6-[6-(метоксиметокси)-2-метилоктагидроиндазол-5-ил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-декагидро-1,5-нафтиридин-2-амина (30,00 мг, 0,059 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (3,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 20% B до 50% B за 8 мин.) с получением 2-метил-5-[6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-декагидро-1,5-нафтиридин-2-ил]-октагидроиндазол-6-ола (3,2 мг, 11,68%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 431$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H),8,38(s,1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,03 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,38 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,03 (s, 3H),2,96(s,1H), 1,59 (s, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,36

(s, 6H), 1,16 (s, 6H).

Пример 35. Синтез соединения 126

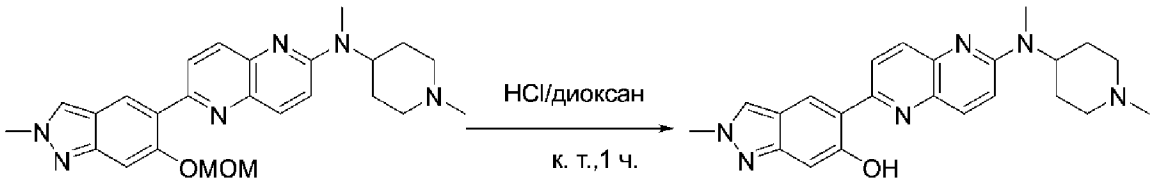
Синтез промежуточного соединения B79



B79

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (90,00 мг, 0,254 ммоль, 1,00 экв.), N,1-диметилпиперидин-4-амина (48,79 мг, 0,381 ммоль, 1,50 экв.) и DIEA (98,36 мг, 0,762 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением 6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (40 мг, 35,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 447 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 126



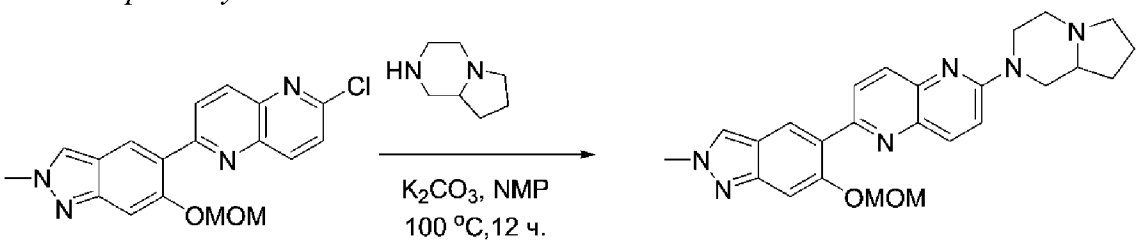
B79 **126**

Смесь 6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (40,00 мг, 0,090 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (4,00 мл) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 45% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 5,33) с получением 2-метил-5-[6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (0,6 мг,

1,66%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (dd, J=20,9, 9,3 Гц, 2H), 7,40 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 1H), 2,89 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,63 (d, J=12,2 Гц, 2H).

Пример 36. Синтез соединения 134

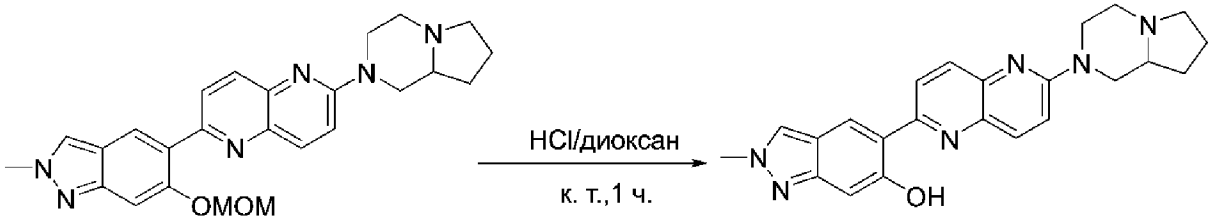
Синтез промежуточного соединения B80



B80

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (60,0 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.), октагидропирроло[1,2-a]пиразина (38,4 мг, 0,30 ммоль, 1,80 экв.) и K_2CO_3 (70,1 мг, 0,50 ммоль, 3,00 экв.) в NMP (1,50 мл) перемешивали в течение 12 ч. при 100°C. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью NaCl (3×30 мл, 50%), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием 5% MeOH в DCM с получением 2-[гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (40,0 мг, 52,1%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 445 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 134



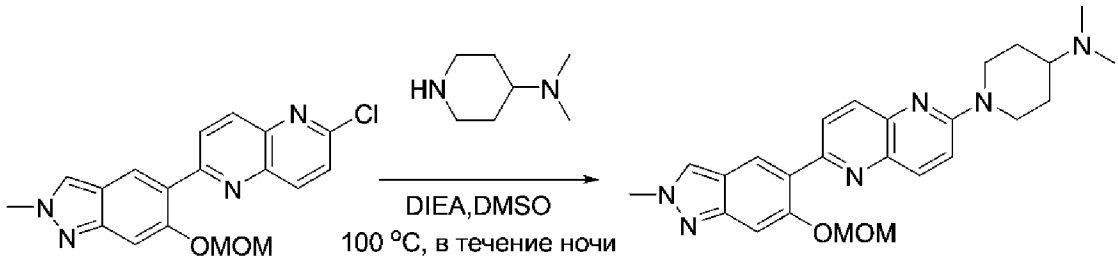
B80 **134**

Раствор 2-[гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил]-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (36,0 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (1,00 мл, 4 М) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 25% B до 65% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 6,12) с получением 5-(6-[гексагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (12,5 мг, 38,08%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):

401 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,87 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (dd, *J*=22,0, 9,2 Гц, 2H), 7,57 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,72 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 4,55 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,16-2,99 (m, 3H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,19 (dd, *J*=11,1, 3,3 Гц, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,73 (dddd, *J*=15,7, 11,9, 8,8, 3,2 Гц, 2H), 1,41 (tt, *J*=11,1, 5,7 Гц, 1H).

Пример 37. Синтез соединения 133

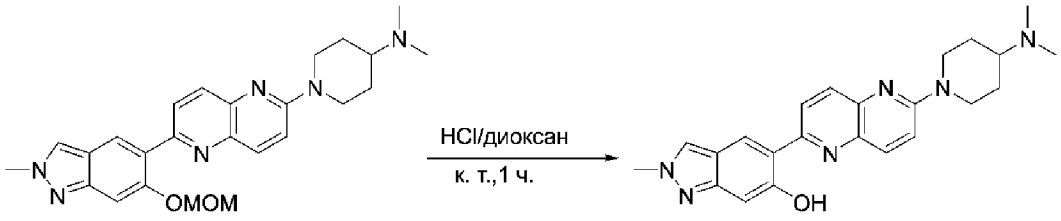
Синтез промежуточного соединения B81



B81

К смеси 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (100,00 мг, 0,282 ммоль, 1,00 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (54,21 мг, 0,423 ммоль, 1,50 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли DIEA (109,28 мг, 0,846 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-N, N-диметилпиперидин-4-амина (70 мг, 55,62%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 447 [M+H]$^+$.

Синтез соединения 133



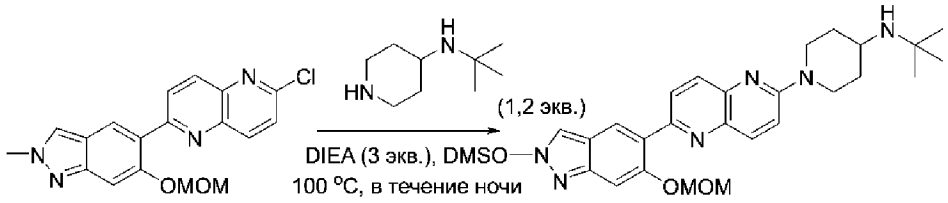
B81 **133**

К перемешиваемой смеси 1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-N, N-диметилпиперидин-4-амина (70,00 мг, 0,157 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли по каплям HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 М, 4,00 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток доводили до pH 8 с использованием NH_3/MeOH и перекристаллизовывали с использованием метанола с получением 5-[6-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (10,1 мг, 16,01%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 403[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,60 (d,

J=9,5 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,74 (d, *J*=13,6 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,3 (m, 6H), 3,02 (t, *J*=12,9 Гц, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,58 (s, 2H).

Пример 38. Синтез соединения 132

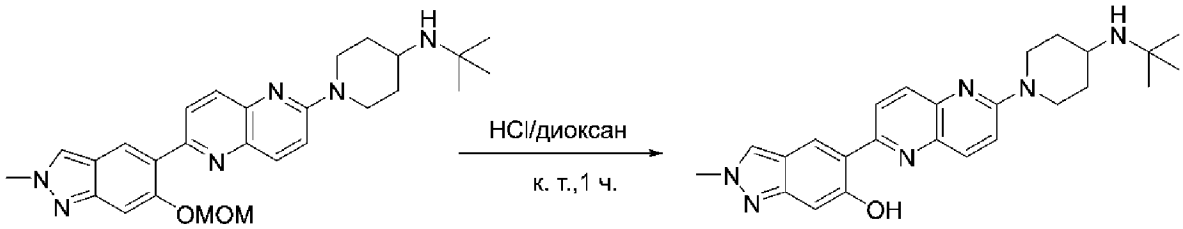
Синтез промежуточного соединения B82



B82

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (80,00 мг, 0,225 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутилпиперидин-4-амина (42,28 мг, 0,271 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (87,43 мг, 0,675 ммоль, 3,00 экв.) в DMSO (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (DCM/MeOH=5:1) с получением N-трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]циклогексан-1-амина (40 мг, 37,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 132



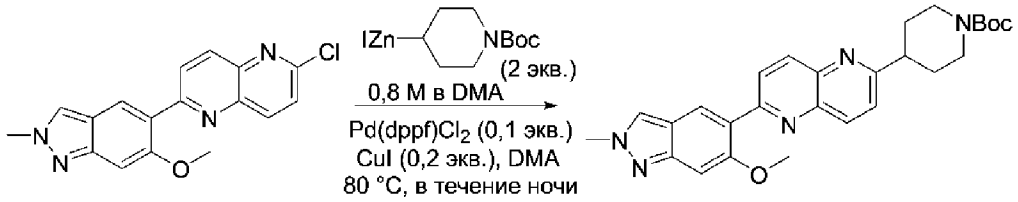
B82 **132**

К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-1-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-4-амина (40,00 мг, 0,084 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 85% B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 5,83) с получением 5-[6-[4-(трет-бутиламино)пиперидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (3,3 мг, 9,09%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):431 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s,

1H),4,51(m,2H), 4,12 (s, 3H), 3,15(m,3H),1,92(m,2H), 1,36 (s, 2H), 1,14 (s, 9H).

Пример 39. Синтез соединения 142

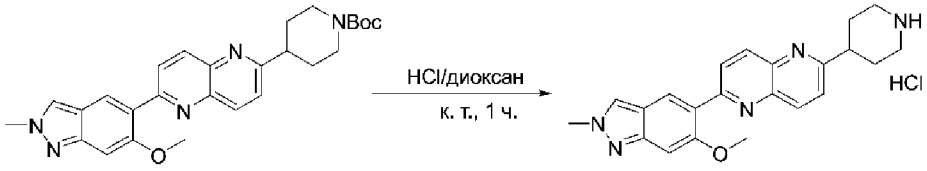
Синтез промежуточного соединения B83



B83

К перемешиваемой смеси 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (200 мг, 0,62 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (50,17 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.) и CuI (23,46 мг, 0,12 ммоль, 0,20 экв.) в DMA (10 мл) добавляли порциями [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинк (463,76 мг, 1,23 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью NaCl (3×30, полунасыщенный), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (1/10) с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 89,15%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 474 $[M+H]^+$.

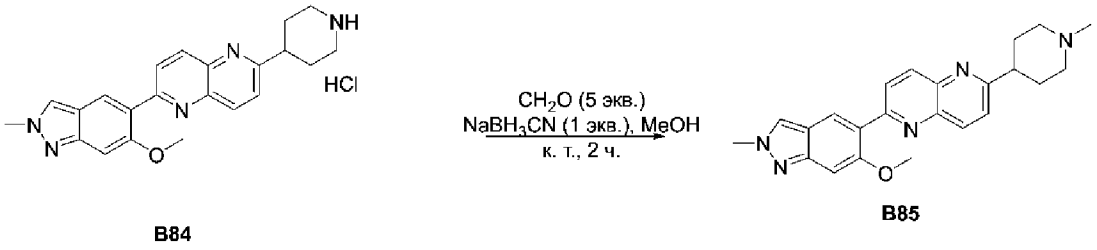
Синтез промежуточного соединения B84



B83 **B84**

Раствор трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (260 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл, 35,04 ммоль, 63,81 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина гидрохлорида (290 мг, 128,86%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$.

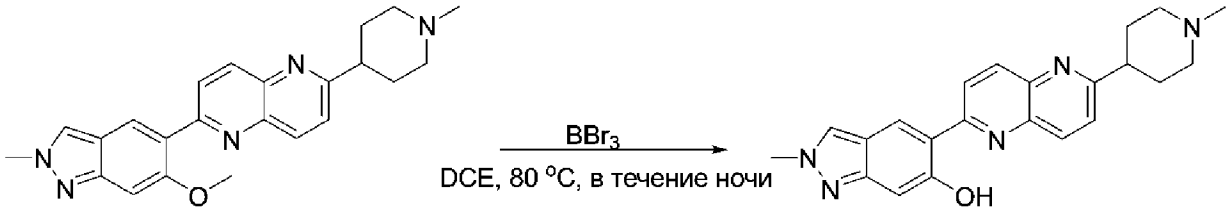
Синтез промежуточного соединения B85



B84 **B85**

К перемешиваемой смеси 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина гидрохлорида (290 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (214,76 мг, 2,12 ммоль, 3,00 экв.) в метаноле (3 мл, 74,10 ммоль, 104,74 экв.) добавляли порциями формальдегид (106,21 мг, 3,54 ммоль, 5,00 экв.) и $NaBH_3CN$ (44,46 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (250 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 142

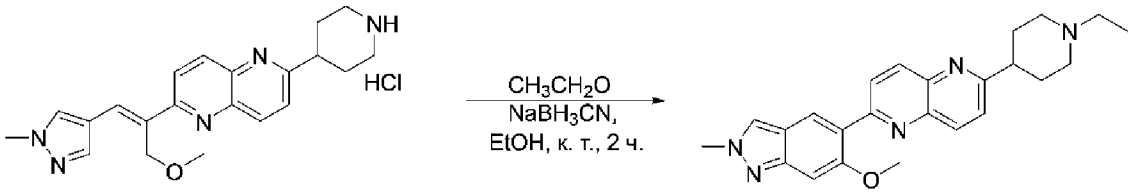


B85 **142**

Смесь 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (210 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (0,5 мл, 5,29 ммоль, 9,76 экв.) в DCE (3 мл, 37,90 ммоль, 69,92 экв.) перемешивали в течение ночи при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 40% B за 8 мин., 220 нм; RT1: 6,7) с получением 2-метил-5-[6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (37,7 мг, 18,63%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,48 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 7,80 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,99-2,85 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (td, *J*=11,2, 3,3 Гц, 2H), 1,92 (tdd, *J*=11,7, 6,9, 3,1 Гц, 4H).

Пример 40. Синтез соединения 138

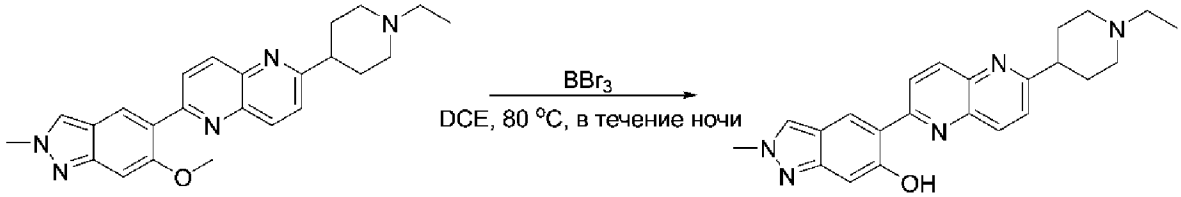
Синтез промежуточного соединения B86



B86

К перемешиваемой смеси 2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина гидрохлорида (220 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) и TEA (163 мг, 1,61 ммоль, 3,00 экв.) в этаноле (2,2 мл, 47,75 ммоль, 70,56 экв.) добавляли порциями ацетальдегид (118,21 мг, 2,68 ммоль, 5,00 экв.) и $NaBH_3CN$ (33,73 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (480 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 402 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения 138

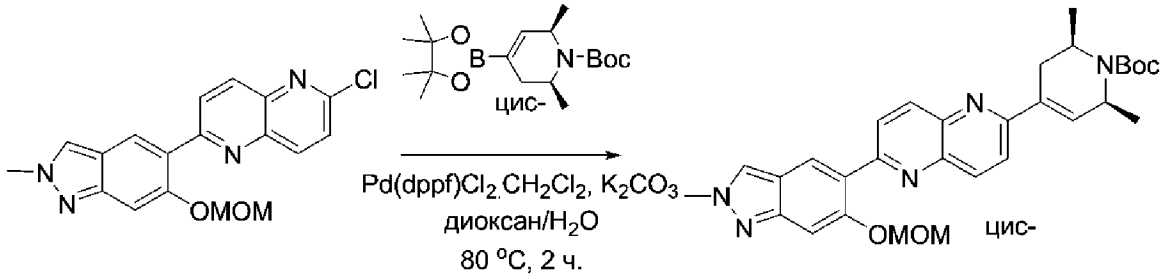


B86 **138**

Смесь 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (480 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (1 мл, 10,58 ммоль, 8,85 экв.) в DCE (5 мл, 63,16 ммоль, 52,83 экв.) перемешивали в течение ночи при 80°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 37% B за 8 мин., от 37 B до B за мин., B - B в течение мин., B - B в течение мин., B - B в течение мин.; 220 нм; RT1: 7,73; RT2; объем вводимой пробы: мл; число прогонов) с получением 5-[6-(1-этилпиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (8,8 мг, 1,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,61 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 8,45-8,38 (m, 1H), 7,81 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,03 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,39 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 41. Синтез соединения 137

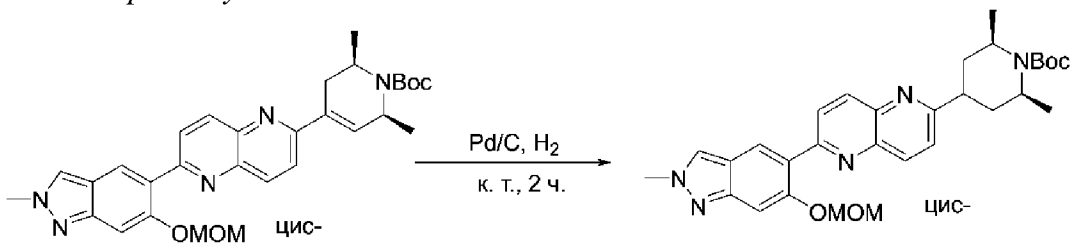
Синтез промежуточного соединения B87



B87

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-(цис)-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (114,07 мг, 0,34 ммоль, 1,20 экв.), K_2CO_3 (116,86 мг, 0,85 ммоль, 3,00 экв.) в воде (1,5 мл, 83,26 ммоль, 295,41 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (22,96 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (6 мл, 68,10 ммоль, 251 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью MeOH/DCM (1/10) с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (105 мг, 70,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 530$[M+H]^+$.

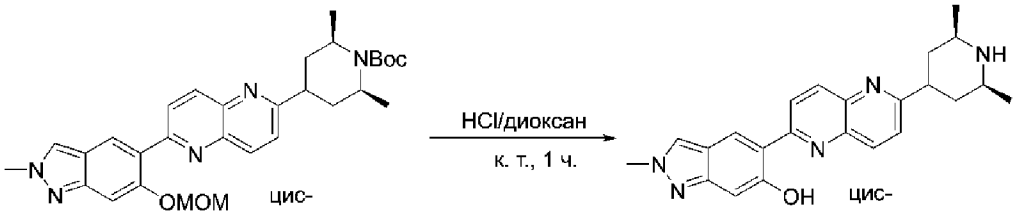
Синтез промежуточного соединения B88



B87 **B88**

Смесь трет-бутил-(цис)-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диметил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (95,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (284,99 мг, 2,68 ммоль, 14,93 экв.) в метаноле (9,5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере H_2. Pd/C собирали путем фильтрования и промывали метанолом (3×20 мл). Полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-(2R,6S)-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 94,4%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 532 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 137

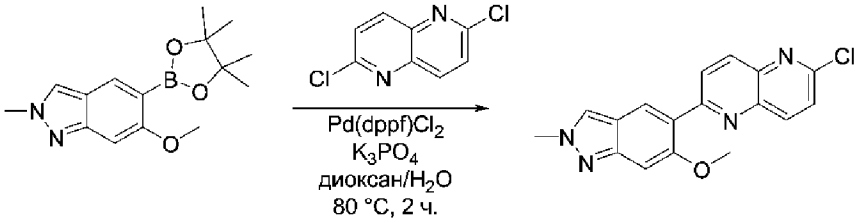


B88 **137**

Раствор трет-бутил-(цис-)-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 0,15 ммоль, 1,00 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (24 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD Column 30*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (0,05% HCl), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5 B до 30 B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 7,52) с получением 5-[6-[(2R,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (5,1 мг, 8,8%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 388 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,47 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,42 (t, *J*=4,4 Гц, 2H), 7,77 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,14-3,17 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 1,94 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,43 (d, *J*=12,6 Гц, 2H), 1,13 (d, *J*=6,2 Гц, 6H).

Пример 42. Синтез соединения 139

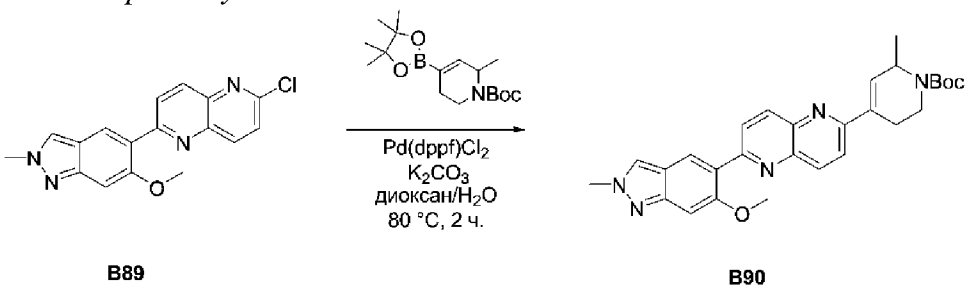
Синтез промежуточного соединения B89



B89

Смесь 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (1,35 г, 4,69 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (1,12 г, 5,62 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (0,38 г, 0,47 ммоль, 0,10 экв.) и K_3PO_4 (2,98 г, 14,06 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (24 мл) и воде (6 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель C18; подвижная фаза: DCM в MeOH, градиент: от 0% до 10% за 10 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (1 г, 65,72%) в виде твердого вещества.

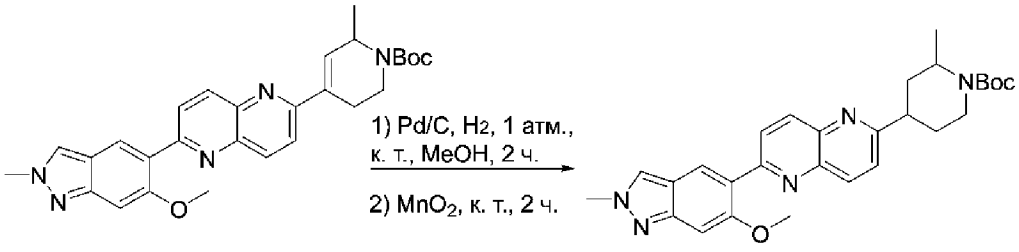
Синтез промежуточного соединения B90



B89 **B90**

Раствор 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридина (360,00 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (358,30 мг, 1,11 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (90,30 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (459,59 мг, 3,33 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (2,70 мл, 30,64 ммоль, 28,75 экв.) и воде (0,90 мл, 49,96 ммоль, 45,07 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель C18; подвижная фаза: DCM в MeOH, градиент: от 0% до 10% за 20 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (520 мг, 96,61%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 486 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B91

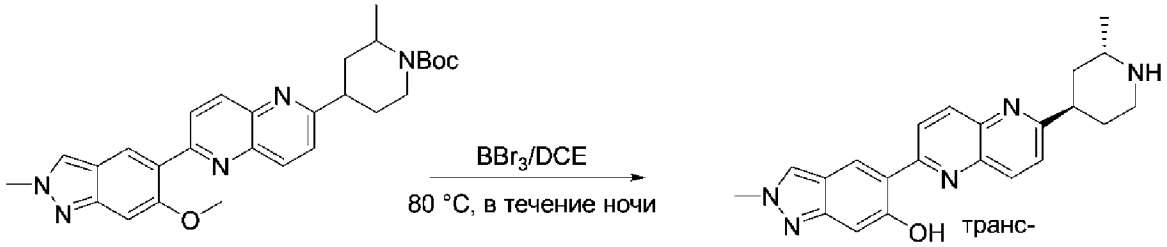


B90 **B91**

Смесь трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (319,00 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (797,69 мг, 7,5 ммоль, 11,41 экв.) в метаноле (16 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере H_2. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (3×50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли MnO_2 (571,12 мг, 6,57 ммоль, 10,00 экв.) в DCM (16 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперидин-1-

карбоксилата (190 мг, 59,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 488 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 139



B91 **139**

Смесь трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (190,00 мг, 0,390 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (0,20 мл, 2,12 ммоль, 5,43 экв.) в DCE (2 мл, 25,263 ммоль, 64,83 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили метанолом при 0°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK ID 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: EtOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 20 B до 20 B за 15 мин.; 220/254 нм; RT1: 9,8; RT2: 12,5; объем вводимой пробы: 0,7 мл; число прогонов: 7) с получением 2-метил-5-[6-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (3,8 мг, 2,61%) в виде твердого вещества. Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,60 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,48 (dd, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 7,81 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,41 (dt, J=7,9, 4,4 Гц, 1H), 3,21 (td, J=6,6, 4,0 Гц, 1H), 2,93 (ddd, J=10,7, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 2,16 (ddd, J=12,0, 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,96-1,85 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 43. Синтез соединения 140

Синтез соединения 140



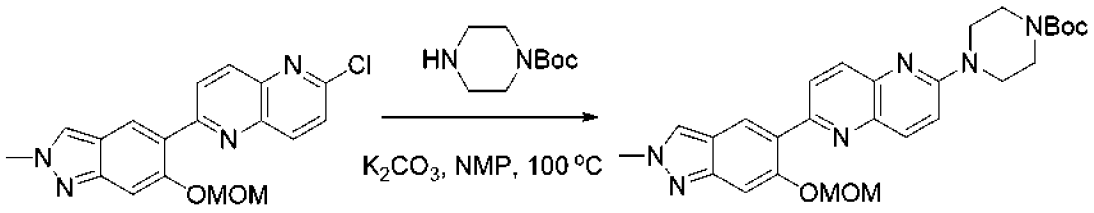
B91 **140**

Смесь трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (0,2 мл, 2,12 ммоль, 5,43 экв.) в DCE (2 мл, 25,26 ммоль, 64,83 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили метанолом при 0°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK ID 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MTBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: EtOH-HPLC;

расход: 20 мл/мин.; градиент от 20 В до 20 В за 15 мин.; 220/254 нм; RT1: 9,8; RT2: 12,5; объем вводимой пробы: 0,7 мл; число прогонов: 7) с получением 2-метил-5-[6-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (12,9 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,46 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 7,75 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,11 (ddd, *J*=9,5, 7,6, 5,1 Гц, 1H), 3,04 (tt, *J*=12,1, 4,0 Гц, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,67 (qd, *J*=12,3, 4,1 Гц, 1H), 1,39 (q, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,06 (d, *J*=6,2 Гц, 3H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 44. Синтез соединения 136

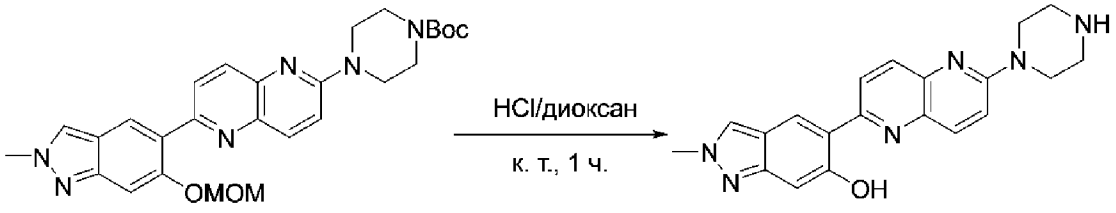
Синтез промежуточного соединения B92



B92

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (70,00 мг, 0,197 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (55,12 мг, 0,296 ммоль, 1,5 экв.) в NMP (1,00 мл) добавляли порциями K_2CO_3 (81,80 мг, 0,592 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 50,22%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 505 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 136



B92 **136**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперазин-1-карбоксилата (45,00 мг, 0,089 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (4,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 38% фазы B за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт был выделен) с образованием 2-метил-5-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (3,3 мг, 9,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):361 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (dd, *J*=11,1, 9,4 Гц, 2H), 6,66 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 4H), 2,24-2,17 (m, 4H).

Пример 45. Синтез соединения 116

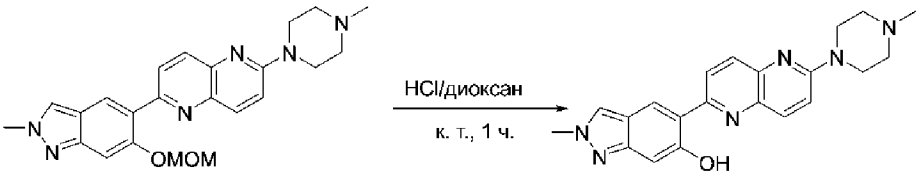
Синтез промежуточного соединения B93



B93

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (80,00 мг, 0,225 ммоль, 1,00 экв.) и пиперазина, 1-метил- (33,88 мг, 0,338 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (5,00 мл) добавляли по каплям DIEA (87,43 мг, 0,676 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин (65 мг, 68,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 419 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 116



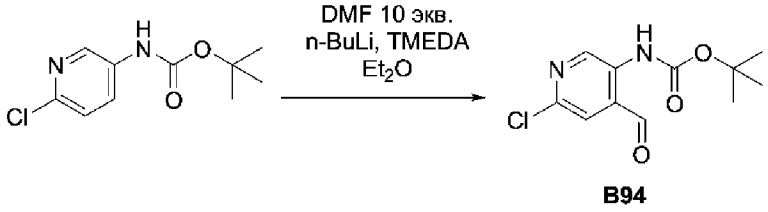
B93 **116**

К перемешиваемому раствору 2-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридина (60,00 мг, 0,143 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (4,00 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода(10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 38% B за 8 мин., 220 нм; RT1: 7,28) с получением 2-метил-

5-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-6-ола (11,2 мг, 20,86%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):375 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,55 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,76 (t, *J*=5,0 Гц, 4H), 2,45 (t, *J*=5,1 Гц, 4H), 2,25 (s, 3H).

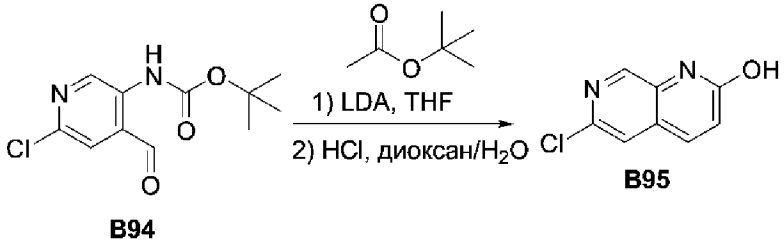
Пример 46. Синтез соединения 104

Синтез промежуточного соединения B94



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(6-хлорпиридин-3-ил)карбамата (20 г, 87,458 ммоль, 1,00 экв.) и TMEDA (10,16 г, 87,458 ммоль, 1 экв.) в диэтиловом эфире (200 мл, 1927,913 ммоль, 22,04 экв.) добавляли порциями бутиллитий (11,20 г, 174,916 ммоль, 2 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при -78°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли DMF (63,93 г, 874,580 ммоль, 10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:1) с получением трет-бутил-N-(6-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (2 г, 8,91%) в виде твердого вещества.

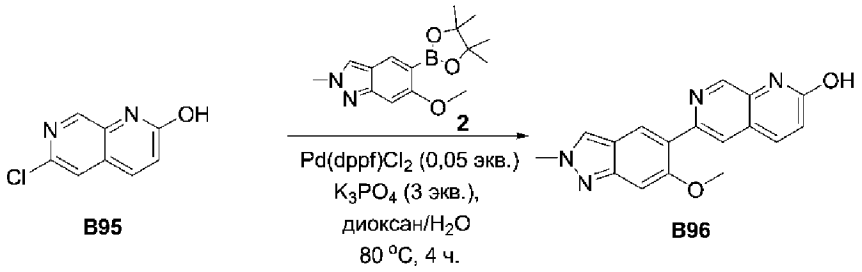
Синтез промежуточного соединения B95



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(6-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (2 г, 7,791 ммоль, 1,00 экв.) в THF (20 мл) добавляли порциями LDA (в 2 M THF) (2,50 г, 23,373 ммоль, 3 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли трет-бутилацетат (1,36 г, 11,687 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл, 329,119 ммоль, 42,24 экв.) и водой (10 мл, 555,084 ммоль, 71,24 экв.) и перемешивали в течение 1 ч. при 60°C в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-1,7-нафтиридин-2-ола (585 мг, 41,58%) в виде твердого вещества.

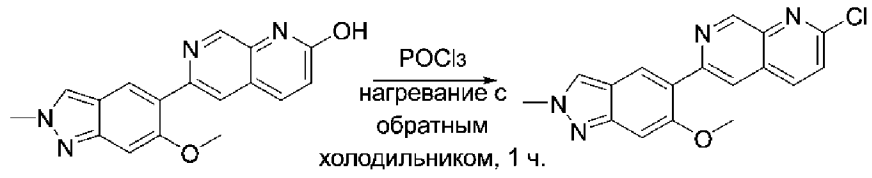
Синтез промежуточного соединения B96



B95 **B96**

К перемешиваемой смеси 6-хлор-1,7-нафтиридин-2-ола (200 мг, 1,107 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (382,94 мг, 1,328 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (4 мл, 47,216 ммоль, 24,36 экв.) добавляли порциями K_3PO_4 (705,24 мг, 3,321 ммоль, 3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (45,11 мг, 0,055 ммоль, 0,05 экв.) и воду (1 мл, 55,508 ммоль, 50,12 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:1) с получением 6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ола (280 мг, 82,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 307 $[M+H]^+$.

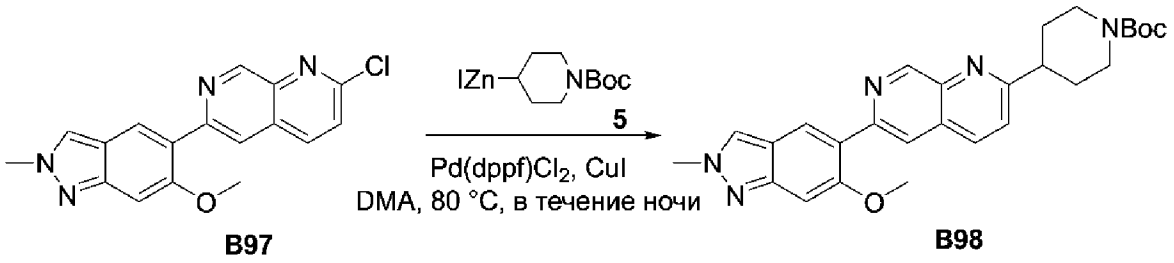
Синтез промежуточного соединения B97



B96 **B97**

Смесь 6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ола (250 мг, 0,816 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (3,00 мл, 19,568 ммоль, 23,98 экв.) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридина (100 мг, 37,73%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 325 $[M+H]^+$.

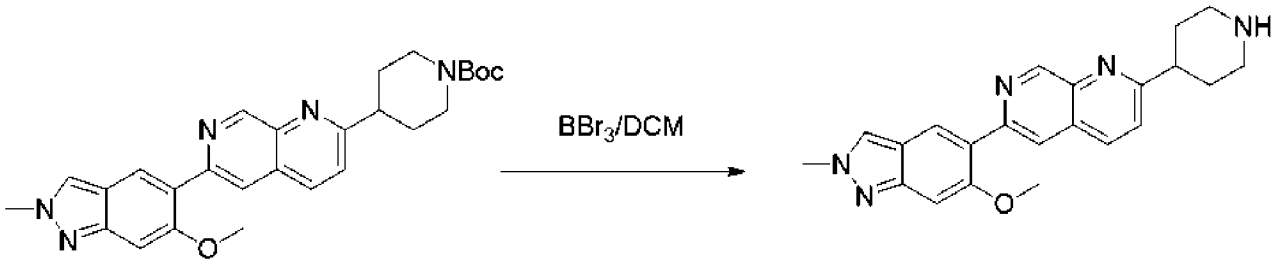
Синтез промежуточного соединения B98



B97 **B98**

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридина (90 мг, 0,277 ммоль, 1,00 экв.) и CuI (5,28 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) в DMA (1 мл, 10,755 ммоль, 38,81 экв.) добавляли порциями $Pd(dppf)Cl_2$ (11,29 мг, 0,014 ммоль, 0,05 экв.) и [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинк (208,69 мг, 0,554 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (32 мг, 24,38%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 104



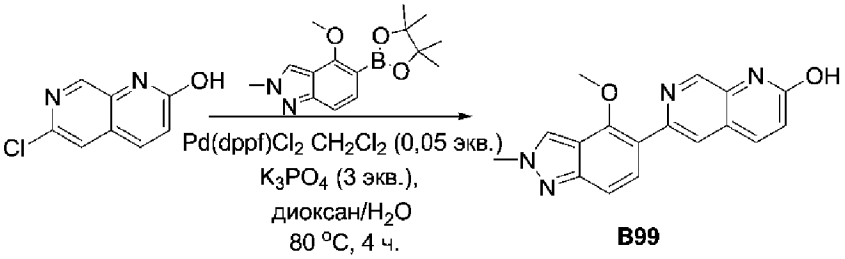
B98 **104**

Смесь трет-бутил-4-[6-(7-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (27,00 мг, 0,057 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (0,10 мл, 0,000 ммоль, 0,01 экв.) в DCM (1,00 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили метанолом (3 мл) при 0°C, затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 40% фазы B за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт получен) с получением 2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,7-нафтиридин-6-ил]индазол-7-ола (1 мг, 4,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,68 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,11 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 3,03 (d, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,89 (d, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,76 (q, *J*=12,0

Гц, 2H).

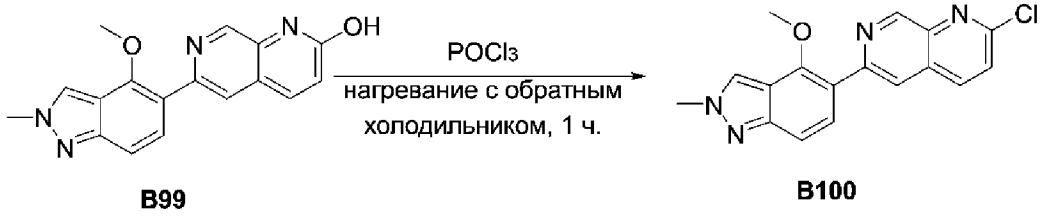
Пример 47. Синтез соединения 106

Синтез промежуточного соединения B99



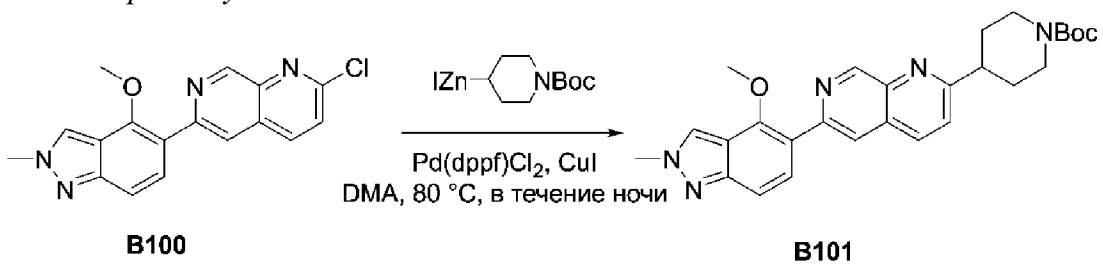
К перемешиваемой смеси 6-хлор-1,7-нафтиридин-2-ола (350 мг, 1,938 ммоль, 1,00 экв.) и 4-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (670,15 мг, 2,326 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли порциями K_3PO_4 (1234,17 мг, 5,814 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (78,94 мг, 0,097 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:1) с получением 6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ола (450 мг, 75,80%) в виде твердого вещества.

Синтез промежуточного соединения B100



Смесь 6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ола (400 мг, 1,306 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (4 мл, 26,089 ммоль, 19,98 экв.) перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридина (500 мг, 117,90%) в виде твердого вещества.

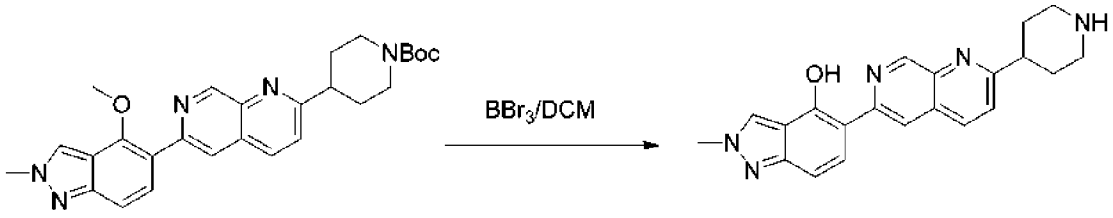
Синтез промежуточного соединения B101



К смеси 2-хлор-6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридина (380 мг, 1,170 ммоль, 1,00 экв.) и CuI (22,28 мг, 0,117 ммоль, 0,1 экв.) в DMA (4 мл, 43,021 ммоль, 36,77 экв.) добавляли порциями $Pd(dppf)Cl_2$ (47,66 мг, 0,058 ммоль, 0,05 экв.) и [1-(трет-

бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинк (881,15 мг, 2,340 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (65 мг, 11,73%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 325 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 106

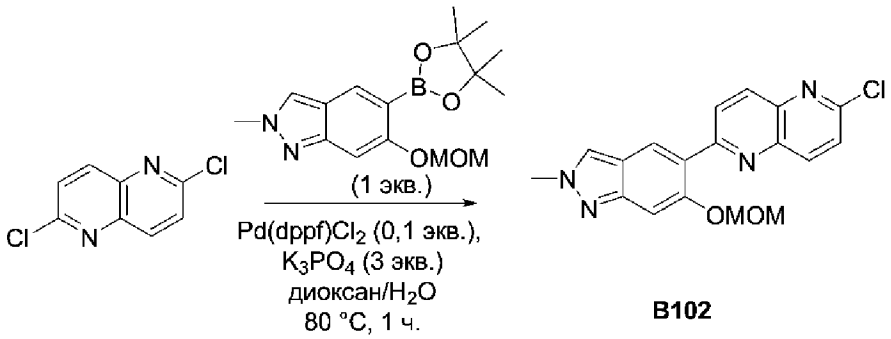


B101 **106**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[6-(4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,116 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл, 12,631 ммоль, 108,76 экв.) добавляли порциями BBr_3 (0,2 мл, 2,116 ммоль, 18,22 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли метанолом (5 мл), затем фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 45% ACN за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,7-нафтиридин-6-ил]индазол-4-ола (6,7 мг, 16,05%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 374 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ14,96 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=17,4 Гц, 2H), 8,39 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,91 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,13 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 1,91 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,78 (tt, *J*=12,7, 6,4 Гц, 2H).

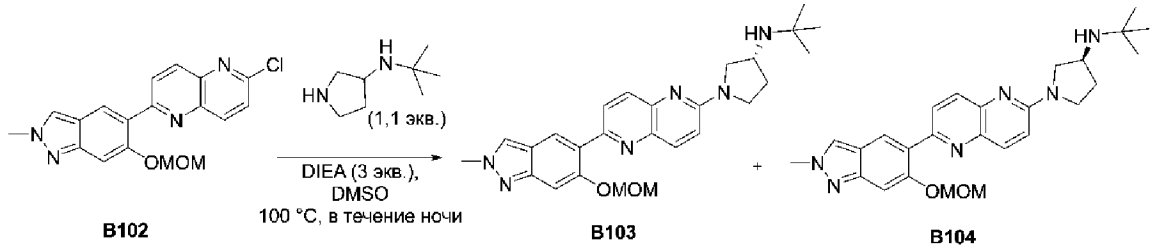
Пример 48. Синтез соединения 127

Синтез промежуточного соединения B102



Смесь 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (400 мг, 2,010 ммоль, 1,00 экв.), 6-(метоксиметокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (2459,47 мг, 2,010 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (163,72 мг, 0,201 ммоль, 0,1 экв.), диоксана (20,00 мл, 236,082 ммоль, 117,47 экв.) и (фосфоперокси)калия, дикалия (1279,80 мг, 6,030 ммоль, 3 экв.) в воде (4,00 мл, 222,037 ммоль, 110,48 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (4:1) с получением 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (310 мг, 43,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):355 $[M+H]^+$.

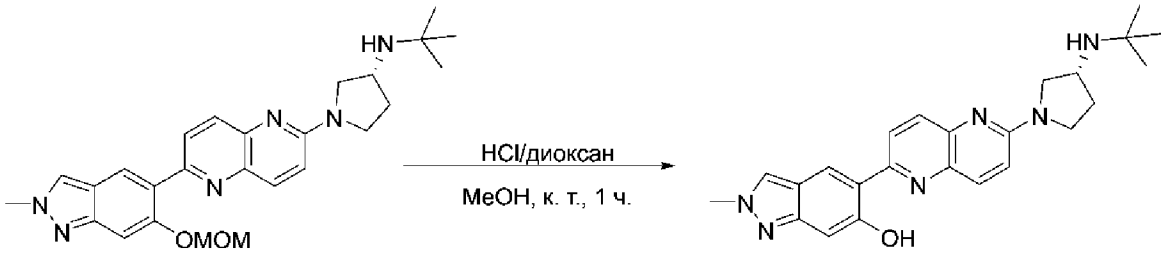
Синтез промежуточных соединений B103 и B104



Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (200 мг, 0,564 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутилпирролидин-3-амина (88,20 мг, 0,620 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (218,57 мг, 1,692 ммоль, 3 экв.) и DMSO (10 мл, 140,786 ммоль, 249,75 экв.) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали полунасыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 50% B за 8 мин., 50% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,01) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество очищали посредством препаративной хиральной HPLC

(колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: MTBE (0,1% DEA): EtOH=80: 20; расход: 1 мл/мин.; градиент: от 0% B до 0% B; объем вводимой пробы: 5 мкл мл) с получением (3S)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (65 мг, 25,04%) и (3R)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (63 мг, 24,26%) в виде твердых веществ. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 461 $[M+H]^+$. Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

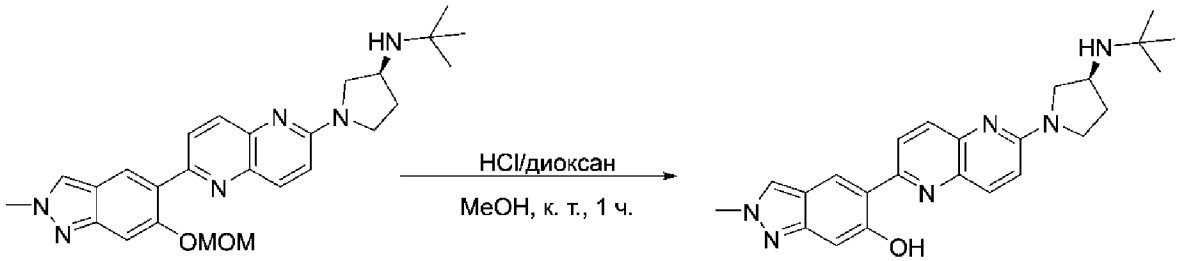
Синтез соединения 153



B103 **153**

Смесь 5-{6-[(3R)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (65 мг, 0,156 ммоль, 1,00 экв.), метанола (2 мл, 62,418 ммоль, 399,98 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл, 65,824 ммоль, 421,81 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,37) с получением 5-{6-[(3R)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (21 мг, 32,26%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=12,5, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,50 (ddd, *J*=18,1, 12,0, 7,2 Гц, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Синтез соединения 154



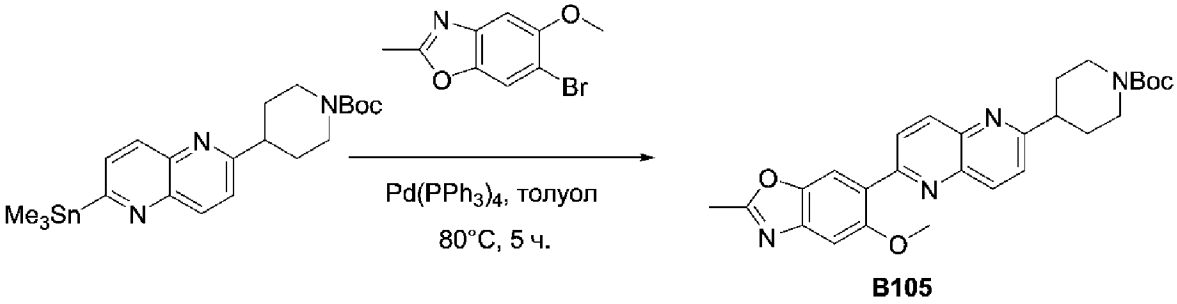
B104 **154**

Смесь 5-{6-[(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (65 мг, 0,156 ммоль, 1,00 экв.), метанола (2 мл, 62,418 ммоль, 399,98

экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл, 65,824 ммоль, 421,81 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,00) с получением 5-{6-[(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (19,1 мг, 29,21%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=12,7, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Пример 49. Синтез соединения 147

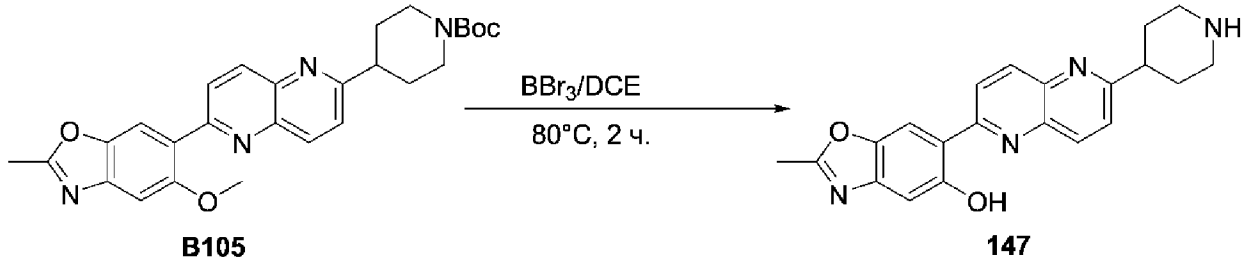
Синтез промежуточного соединения B105



B105

К смеси трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150,0 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.) и 6-бром-5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазола (76,25 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,00 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (36,4 мг, 0,032 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC/колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:8) с получением трет-бутил-4-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 40,1%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 475 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 147



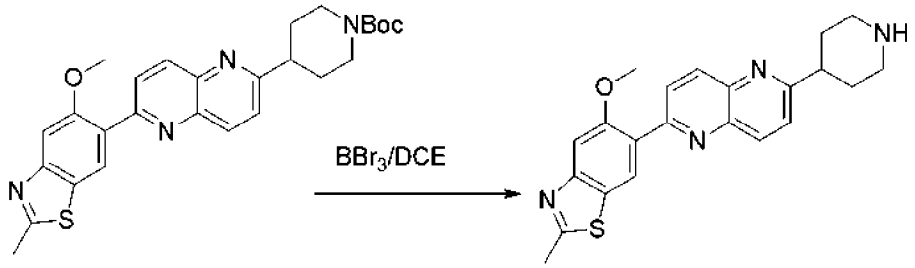
B105 **147**

К раствору трет-бутил-4-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,126 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл) добавляли BBr_3 (316,74 мг, 1,26 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C, затем гасили метанолом при 0°C и полученную смесь

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 50% ACN за 8 мин.); детектор: УФ) с получением 2-метил-6-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-1,3-бензоксазол-5-ола (1,5 мг, 3,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 361 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,34 (s, 1H), 8,66 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,45 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,17-2,98 (m, 3H), 2,61-2,74 (m, 5H), 1,84-1,88 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 2H).

Пример 50. Синтез соединения 213

Синтез соединения 213

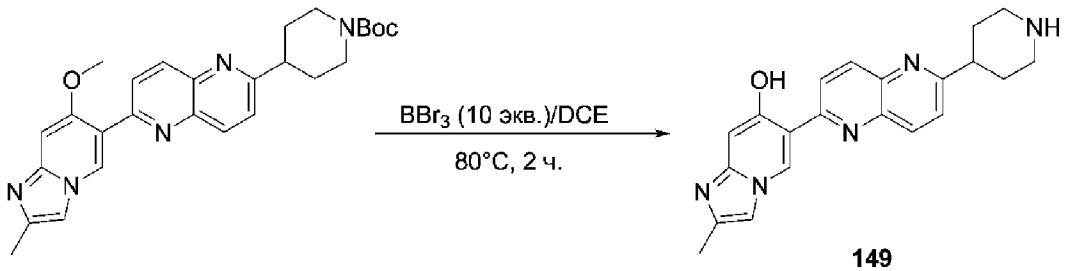


213

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (55 мг, 0,112 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл, 12,631 ммоль, 112,68 экв.) добавляли порциями BBr_3 (0,2 мл, 2,116 ммоль, 18,87 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли метанолом (5 мл), затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3) и ACN (от 10% до не более 46% ACN за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 2-(5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (13,6 мг, 31,07%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 377 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,54 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,47 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,14-3,00 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,73-2,62 (m, 2H), 1,89 (d, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,77 (tt, *J*=13,1, 6,7 Гц, 2H).

Пример 51. Синтез соединения 149

Синтез соединения 149

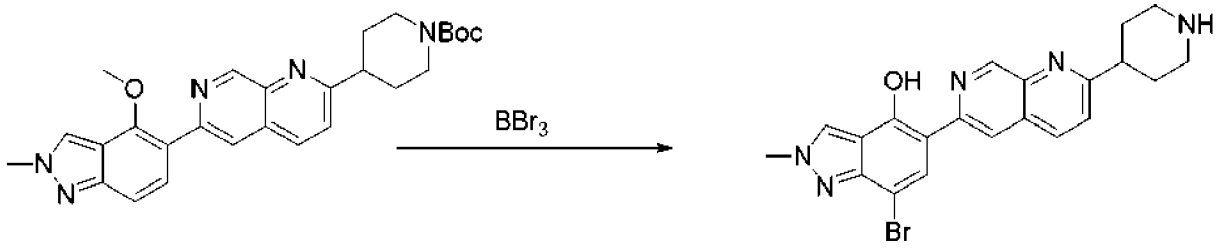


149

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-{7-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,127 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл, 12,631 ммоль, 99,70 экв.) добавляли порциями BBr_3 (0,2 мл, 2,116 ммоль, 16,70 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли метанолом (5 мл). После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3) и ACN (от 5% до не более 30% ACN за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 2-метил-6-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-ола (12,1 мг, 26,57%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 360 [M+H] $^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ9,35 (s, 1H) 8,51 (s, 2H), 8,44 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,78 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,13-2,97 (m, 3H), 2,66 (td, *J*=12,1, 2,7 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,88 (d, *J*=11,8 Гц, 2H), 1,75 (qd, *J*=12,2, 4,0 Гц, 2H).

Пример 52. Синтез соединения 141

Синтез соединения 141

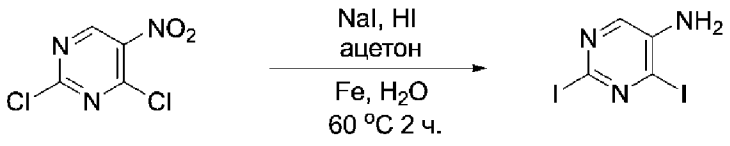


141

Перемешиваемую смесь 6-(7-бром-4-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,7-нафтиридина (74,00 мг, 0,164 ммоль, 1,00 экв.) и BBr_3 (0,50 мл, 5,289 ммоль, 32,33 экв.) в DCM (2,00 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили метанолом (5 мл) при 0°C. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5 B до 45 B за 8 мин.; 220 нм; RT1: 6,85) с получением трет-бутил-4-[6-(7-бром-4-гидрокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (24,9 мг, 28,27%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 438 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=2,6 Гц, 2H), 8,40 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,19 (d, *J*=3,7 Гц, 3H), 3,18 (s, 2H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,74 (dd, *J*=13,1, 10,5 Гц, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H), 1,83 (dd, *J*=12,2, 3,9 Гц, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H).

Пример 53. Синтез соединения 155

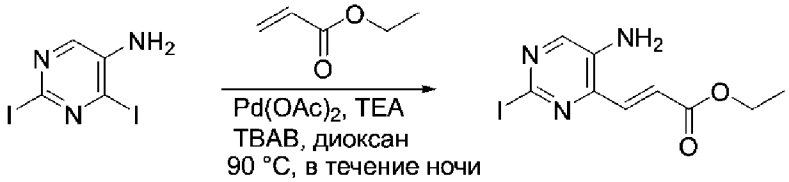
Синтез промежуточного соединения B106



B106

Смесь 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (10,00 г, 51,554 ммоль, 1,00 экв.), NaI (30,91 г, 206,212 ммоль, 4,00 экв.) и HI (3,00 мл, 39,894 ммоль, 0,77 экв.) в ацетоне (100,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли Fe (14,40 г, 257,857 ммоль, 5,00 экв.) и воду (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 60°C. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (2:1) с получением 2,4-дийодпиримидин-5-амина (5 г, 27,96%) в виде твердого вещества.

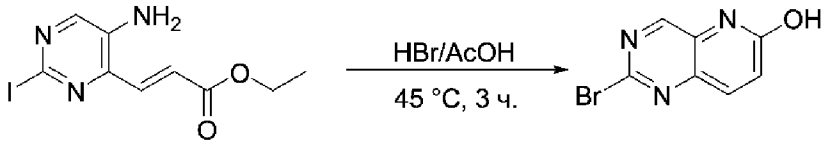
Синтез промежуточного соединения B107



B106 **B107**

Смесь 2,4-дийодпиримидин-5-амина (5,00 г, 14,413 ммоль, 1,00 экв.), этилакрилата (7,22 г, 72,116 ммоль, 5,00 экв.), TBAB (6,97 г, 21,620 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(AcO)_2$ (0,16 г, 0,721 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (5,83 г, 57,654 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (50,00 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (1:1) с получением этил-(2E)-3-(5-амино-2-йодпиримидин-4-ил)проп-2-еноата (2 г, 43,48%) в виде твердого вещества.

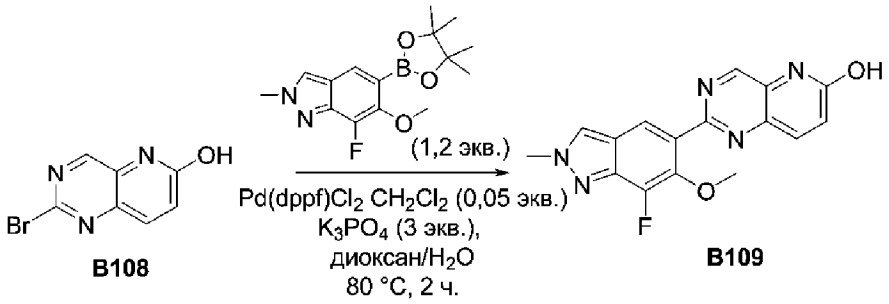
Синтез промежуточного соединения B108



B107 **B108**

Смесь этил-(2E)-3-(5-амино-2-йодпиримидин-4-ил)проп-2-еноата (2,00 г, 6,268 ммоль, 1,00 экв.) в HBr в AcOH (40%) (20,00 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 45°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в метаноле (5 мл). Остаток нейтрализовали до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.), и осаждалось твердое вещество. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали метанолом (1×2 мл) с получением 2-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (1,2 г, 84,70%) в виде твердого вещества.

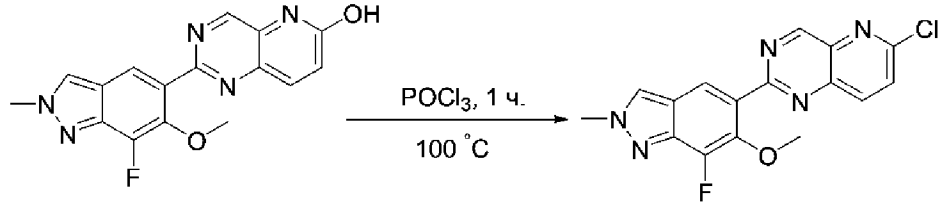
Синтез промежуточного соединения B109



B108 B109

Смесь 2-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (310 мг, 1,344 ммоль, 1,00 экв.), 7-фтор-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (493,76 мг, 1,613 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (54,74 мг, 0,067 ммоль, 0,05 экв.) и K_3PO_4 (855,89 мг, 4,032 ммоль, 3 экв.) в диоксане (2,5 мл, 29,510 ммоль, 21,96 экв.) и воде (0,62 мл, 34,415 ммоль, 25,61 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (5:1) с получением 2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (250 мг, 56,04%) в виде твердого вещества.

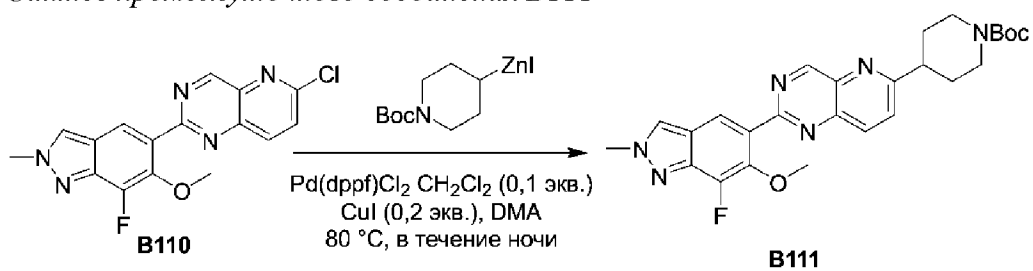
Синтез промежуточного соединения B110



B109 B110

Раствор 2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ола (250 мг, 0,753 ммоль, 1,00 экв.) в $POCl_3$ (12,5 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой/льдом (200 мл) при 0°C. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором Na_2CO_3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением 5-{6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил}-7-фтор-6-метокси-2-метилиндазола (220 мг, 84,98%) в виде твердого вещества.

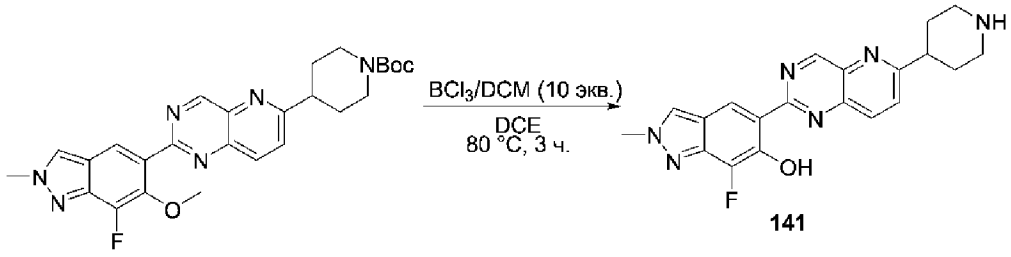
Синтез промежуточного соединения B111



B110 B111

Смесь 5-{6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил}-7-фтор-6-метокси-2-метилиндазола (220 мг, 0,627 ммоль, 1,00 экв.) и CuI (23,89 мг, 0,125 ммоль, 0,2 экв.) в DMA (22 мл, 236,615 ммоль, 377,26 экв.) перемешивали в течение 30 мин. при 80°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли по каплям [1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил](йод)цинк (708,50 мг, 1,881 ммоль, 3 экв.) в течение 10 мин. при 80°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и фильтрат выливали в воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (160 мг, 50,76%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 141

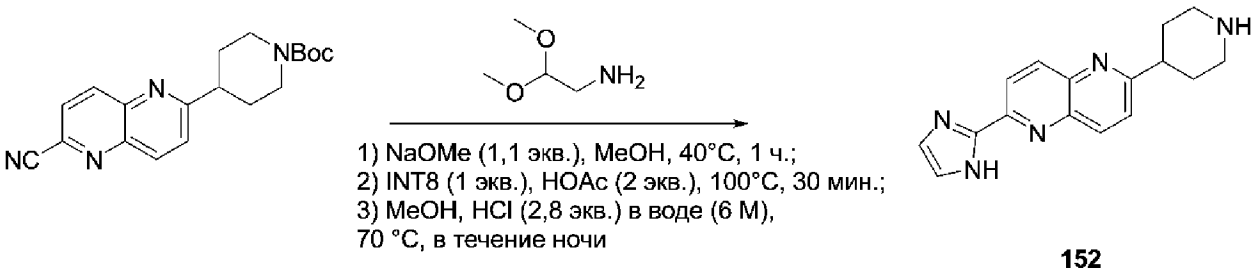


B111 141

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,305 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (2 мл, 25,263 ммоль, 82,96 экв.) добавляли порциями BBr_3 (0,5 мл, 5,289 ммоль, 17,37 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли метанолом (10 мл), затем фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: Xselect CSH OBD Column, 30*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 45% ACN за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 7-фтор-2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил]индазол-6-ола (21,1 мг, 18,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 379 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,54 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,12 (d, *J*=11,7 Гц, 3H), 2,26 (s, 2H), 1,92 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 1,78 (td, *J*=13,1, 12,7, 3,2 Гц, 2H).

Пример 54. Синтез соединения 152

Синтез соединения 152

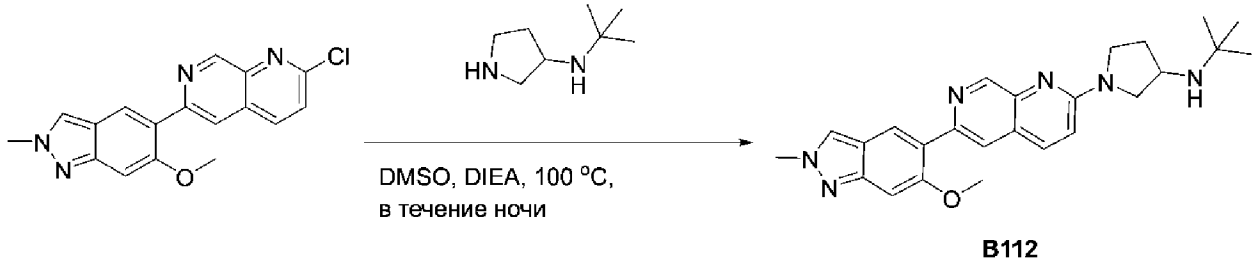


152

Смесь трет-бутил-4-(6-циано-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,148 ммоль, 1,00 экв.) и NaOMe (8,78 мг, 0,163 ммоль, 1,1 экв.) в MeOH (1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при 40°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли по каплям 2,2-диметоксиэтанамин (15,53 мг, 0,148 ммоль, 1 экв.) и HOAc (17,75 мг, 0,296 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. при 100°C. К реакционной смеси добавляли по каплям метанол (2 мл, 49,398 ммоль, 334,34 экв.) и HCl (2,8 экв., водн., 4 М) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток дважды очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 3% B до 3% B за 2 мин., от 3% B до 43% B за 8 мин.; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,18; колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 3% B до 43% B за 8 мин., 43% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,42) с получением 2-(1H-имидазол-2-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридина (8,3 мг, 19,49%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 280[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d6*, *ppm*): δ 12,99 (s, 1H), 8,46-8,35 (m, 2H), 8,33 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,74 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,26 (d, *J*=60,5 Гц, 2H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,64 (td, *J*=11,9, 2,5 Гц, 2H), 1,86 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 1,73 (qd, *J*=12,3, 3,9 Гц, 2H).

Пример 55. Синтез соединения 218

Синтез промежуточного соединения B112



B112

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридина (150 мг, 0,462 ммоль, 1 экв.) и N-трет-бутилпирролидин-3-амина (98,55 мг, 0,693 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли порциями DIEA (179,08 мг, 1,386 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением N-трет-бутил-1-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (70 мг, 35,20%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 218

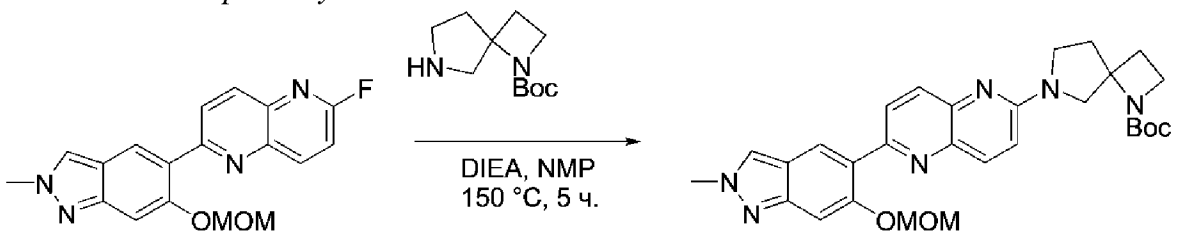


B112 **218**

К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-1-[6-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (60 мг, 0,139 ммоль, 1 экв.) в DCE (2 мл) добавляли порциями BBr_3 (69,82 мг, 0,278 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем гасили метанолом при 0°C и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток подщелачивали до pH 9 с помощью NH_3/MeOH. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 10% до не более 45% ACN за 10 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 5-{2-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,7-нафтиридин-6-ил}-2-метилиндазол-6-ола (6,1 мг, 10,51%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,35 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37-8,31(s, 2H), 8,11 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,21 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,14 (t, *J*=9,1 Гц, 1H), 2,18 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).

Пример 56. Синтез соединения 178

Синтез промежуточного соединения B113

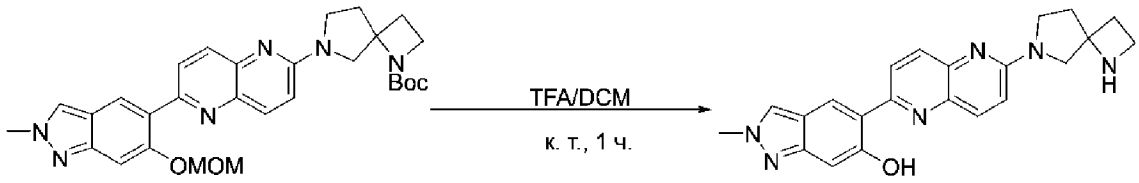


B113

К перемешиваемой смеси 2-фтор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (230 мг, 0,680 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-

карбоксилата (173,18 мг, 0,816 ммоль, 1,2 экв.) в NMP (11,5 мл, 119,256 ммоль, 175,43 экв.) добавляли по каплям DIEA (263,57 мг, 2,040 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (при следующих условиях: колонка: силикагель C18; подвижная фаза: MeOH в воде, градиент: от 10% до 50% за 10 мин.; детектор: УФ 254 нм) с получением трет-бутил-6-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (100 мг, 27,72%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 178

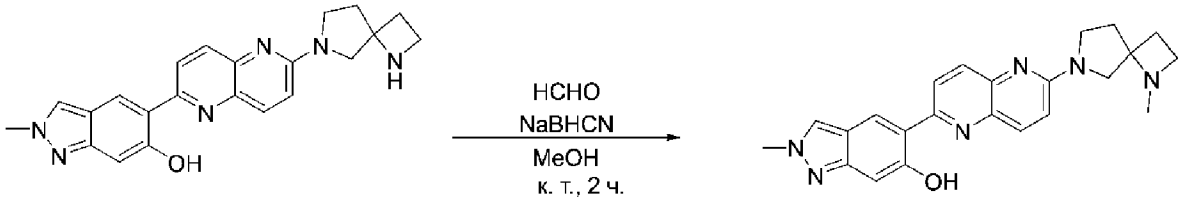


B113 **178**

К перемешиваемой смеси трет-бутил-6-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-1,6-диазаспиро[3.4]октан-1-карбоксилата (40 мг, 0,075 ммоль, 1 экв.) в DCM (1 мл) добавляли по каплям TFA (0,05 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 15% B до 60% B за 8 мин., 60% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,78; число прогонов: 0) с получением 5-(6-{1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 387 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (dd, *J*=16,0, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=0,9 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,64 (d, *J*=11,1 Гц, 2H), 3,60 (d, *J*=7,2 Гц, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25 (ddd, *J*=10,8, 8,5, 5,6 Гц, 1H), 2,15 (t, *J*=7,0 Гц, 2H).

Пример 57. Синтез соединения 181

Синтез соединения 181

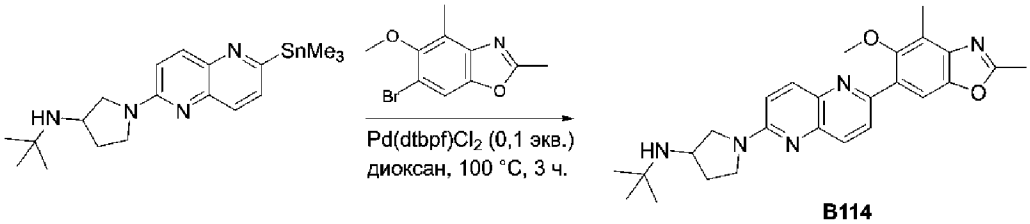


178 **181**

К перемешиваемой смеси 5-(6-{1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-метилиндазол-6-ола (50 мг, 0,129 ммоль, 1,00 экв.) и HCHO (3,88 мг, 0,129 ммоль, 1 экв.) в метаноле (0,5 мл) добавляли порциями $NaBH_3CN$ (33,27 мг, 0,529 ммоль, 4,09 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 15% B до 65% B за 8 мин., 65% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,57; число прогонов: 0) с получением 2-метил-5-(6-{1-метил-1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (1,1 мг, 2,12%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 401 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,11 (dd, *J*=18,2, 9,2 Гц, 2H), 7,18 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 3,56 (dd, *J*=18,7, 10,3 Гц, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,20 (s, 5H), 2,08 (s, 2H).

Пример 58. Синтез соединения 214 и 215

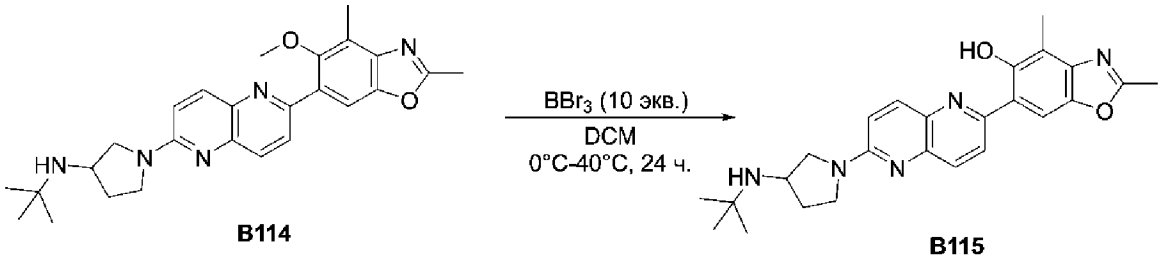
Синтез промежуточного соединения B114



B114

К перемешиваемой смеси N-трет-бутил-1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (200 мг, 0,462 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазола (142 мг, 0,554 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли порциями $Pd(DtBPF)Cl_2$ (30 мг, 0,046 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением N-трет-бутил-1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (105 мг, 51,04%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 446 $[M+H]^+$.

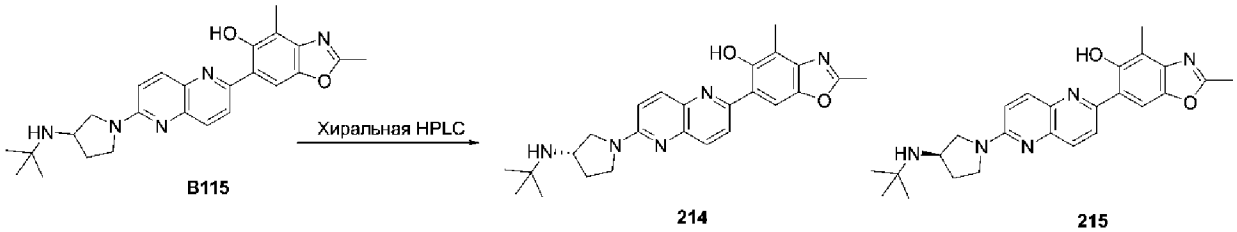
Синтез промежуточного соединения B115



B114 **B115**

Раствор N-трет-бутил-1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (100 мг, 0,224 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при 0°C. К раствору добавляли порциями BBr_3 (562 мг, 2,240 ммоль, 10 экв.) в течение 10 мин. при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. при 40°C, затем гасили метанолом (15 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 35% B до 55% B за 10 мин., 55% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 8,15) с получением 6-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ола (50 мг, 51,63%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$.

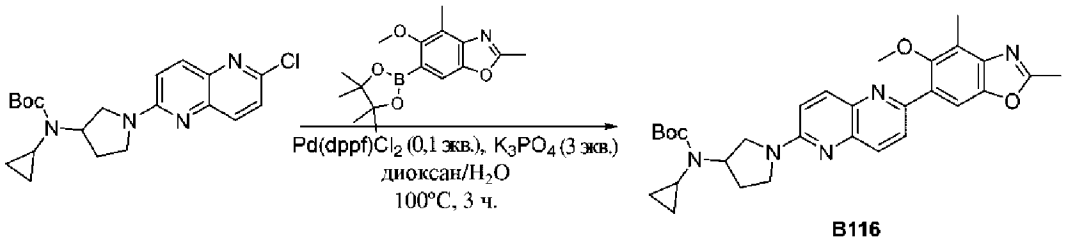
Синтез соединений 214 и 215



6-{6-[3-(трет-Бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ол дополнительно очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 7 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT_1 (мин.): 5,1; RT_2 (мин.): 5,9; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:1; объем вводимой пробы: 0,5 мл) с получением двух энантиомеров в виде твердых веществ. Абсолютная стереохимия энантиомеров задана произвольно. Пик, соответствующий первому элюированному соединению из колонки HPLC, относится к соединению **214**, **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,61-3,42 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,09 (s, 9H) (16,9 мг, 33,80%); а второй пик относится к соединению **215**, **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,99 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,10 (s, 9H) (18 мг, 36,00%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$.

Пример 59. Синтез соединений 216 и 217

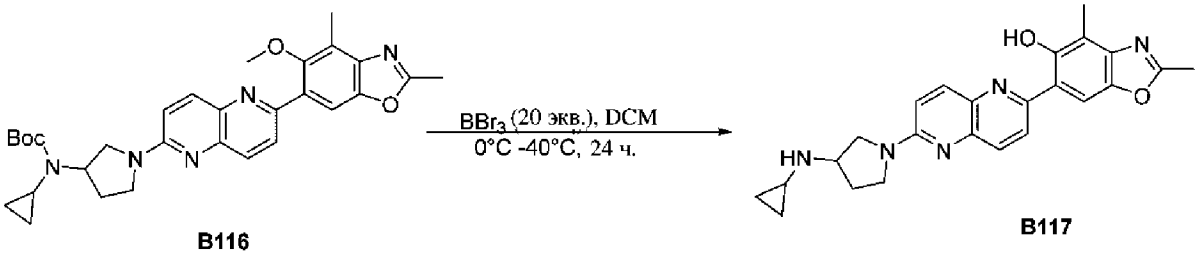
Синтез промежуточного соединения B116



B116

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-циклопропилкарбамата (200 мг, 0,514 ммоль, 1 экв.) и 5-метокси-2,4-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (234 мг, 0,771 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (42 мг, 0,051 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (327 мг, 1,542 ммоль, 3 экв.) в диоксане (16 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-циклопропил-N-{1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (200 мг, 73,43%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 530 $[M+H]^+$.

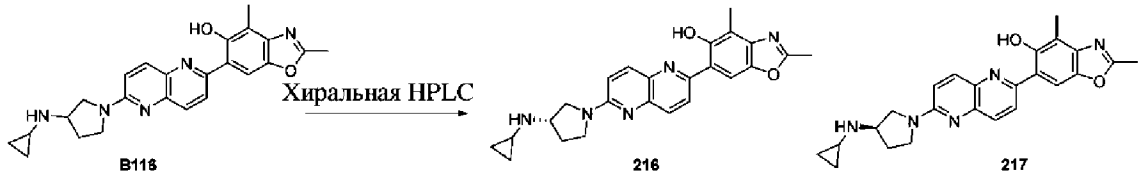
Синтез промежуточного соединения B117



B116 **B117**

Раствор трет-бутил-N-циклопропил-N-{1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (180 мг, 0,340 ммоль, 1 экв.) в DCM (18 мл) перемешивали в течение 10 мин. при 0°C. К раствору добавляли по каплям BBr_3 (851 мг, 3,400 ммоль, 10 экв.) в течение 15 мин. при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. при 40°C, затем гасили водой (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C_{18}, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 40% B до 76% B за 8 мин., 76% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,55) с получением 6-{6-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ола (100 мг, 70,82%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$.

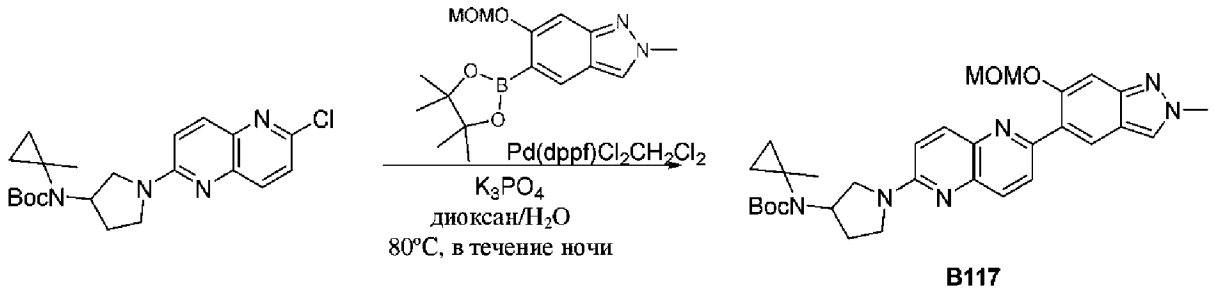
Синтез соединений 216 и 217



6-{6-[3-(Циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 7 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 5,2; RT2 (мин.): 6,1; растворитель для образцов: DCM-HPLC; объем вводимой пробы: 0,45 мл) с получением двух энантиомеров в виде твердых веществ. Абсолютная стереохимия энантиомеров задана произвольно. Пик, соответствующий первому элюированному соединению из колонки HPLC, относится к соединению **216**, **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,00 (s, 1H), 8,42 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,17 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,93 (s, 1H), 0,41 (d, *J*=6,7 Гц, 2H), 0,28-0,22 (m, 2H) (25 мг, 25,00%); а второй пик относится к соединению**217**, **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,98 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19-8,11 (m, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,51 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,93 (s, 1H), 0,42 (dd, *J*=6,5, 1,4 Гц, 2H), 0,25 (s, 2H) (22,5 мг, 22,50%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$.

Пример 60. Синтез соединения 219-221

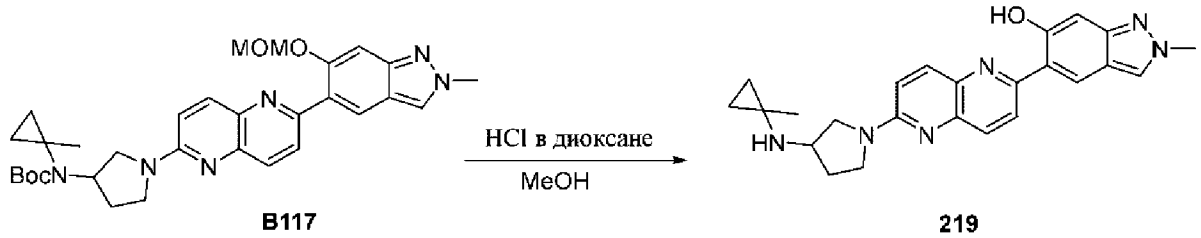
Синтез промежуточного соединения B117



К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-(1-метилциклопропил)карбамата (200 мг, 0,496 ммоль, 1 экв.) и 6-(метоксиметокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (189,52 мг, 0,595 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане и воде (0,8 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (40,44 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (316,09 мг, 1,488 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (250 мг, 90,15%) в

виде твердого вещества.

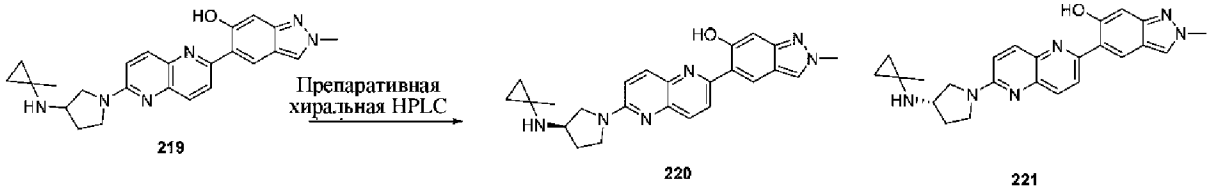
Синтез соединения 219



B117 **219**

К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (40 мг, 0,072 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли порциями HCl (газ) в 1,4-диоксане (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 10% до 55% ACN за 8 мин.)) с получением 2-метил-5-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (14,7 мг, 49,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=13,1, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 2,13 (dd, *J*=11,9, 6,3 Гц, 1H), 1,89 (d, *J*=11,4 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,47 (q, *J*=10,5 Гц, 2H), 0,33 (d, *J*=3,4 Гц, 2H).

Синтез соединений 220 и 221



219 **220** **221**

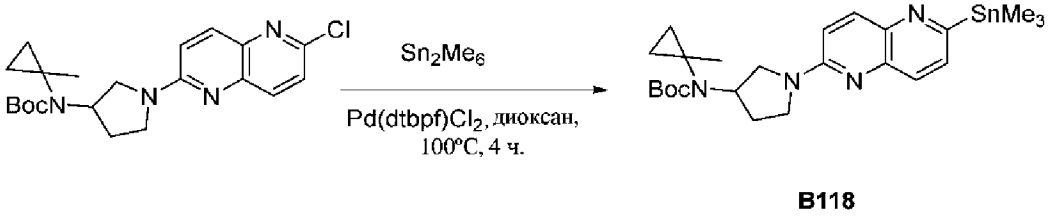
2-Метил-5-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ол (100 мг, 0,241 ммоль, 1 экв.) очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA):MeOH=80:20; расход: 1 мл/мин.; градиент: от 0% B до 0% B; объем вводимой пробы: 5 мкл мл) с получением соединения **220** (2-метил-5-{6-[(3R)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (25,2 мг, 25,20%)) и соединения **221** (2-метил-5-{6-[(3S)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (22,5 мг, 22,50%)) в виде твердых веществ. Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно. **220: LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 415$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,55

(s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,26 (d, *J*=19,3 Гц, 4H), 0,49 (s, 2H), 0,35 (s, 2H).

221: LCMS (ESI, *масса/заряд*): 415[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,26 (d, *J*=16,1 Гц, 4H), 0,48 (s, 2H), 0,34 (s, 2H).

Пример 61. Синтез соединений 222 и 223

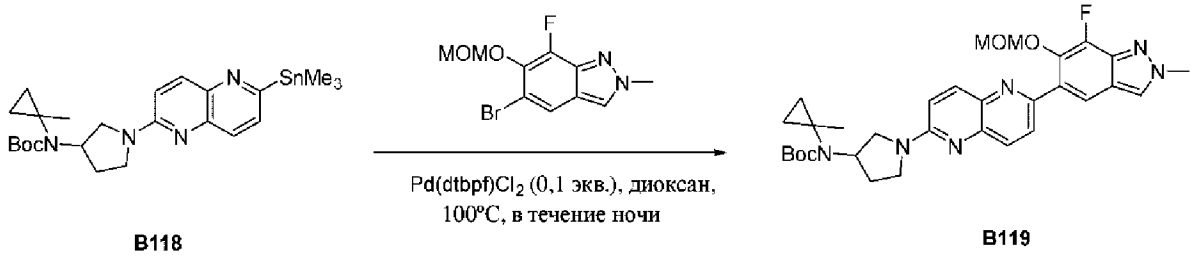
Синтез промежуточного соединения B118



B118

К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-(1-метилциклопропил)карбамата (600 мг, 1,489 ммоль, 1 экв.) и Pd(DtBPF)Cl_2 (97,05 мг, 0,149 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли порциями Sn_2Me_6 (731,83 мг, 2,234 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем гасили насыщенным раствором KF при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (800 мг, 101,12%) в виде масла.

Синтез промежуточного соединения B119

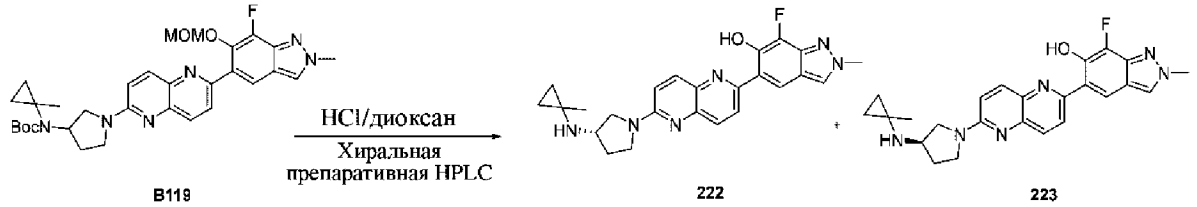


B118 **B119**

К перемешиваемой смеси 5-бром-7-фтор-6-(метоксиметокси)-2-метилиндазола (195,9 мг, 0,678 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(DtBPF)Cl_2 (36,80 мг, 0,056 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли порциями трет-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамат (300 мг, 0,565 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении

с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил-N-(1-{6-[7-фтор-6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (130 мг, 39,92%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 577 $[M+H]^+$.

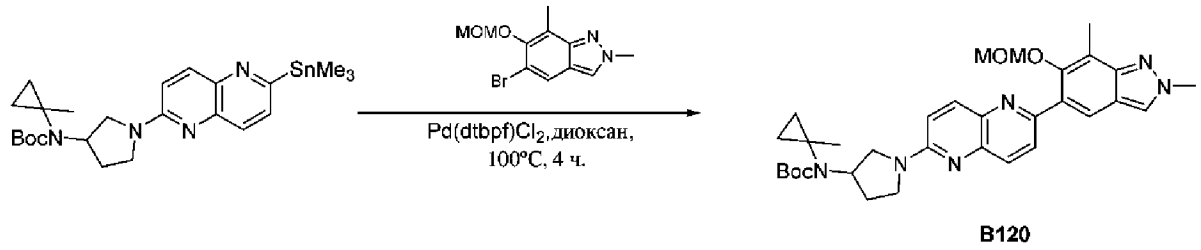
Синтез соединений 222 и 223



К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(1-{6-[7-фтор-6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (100 мг, 0,173 ммоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) порциями добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA) и MeOH (удерживание 15% MeOH в течение 10 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 7-фтор-2-метил-5-{6-[(3S)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (12,9 мг, 17,20%) и 7-фтор-2-метил-5-{6-[(3R)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (13,3 мг, 17,73%) в виде твердых веществ. Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно. **222: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,44 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=5,1, 4,2 Гц, 2H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,54 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,49 (d, *J*=11,6 Гц, 2H), 0,35 (s, 2H). **223: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 433 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,44 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,41 (dd, *J*=5,1, 4,2 Гц, 2H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,54 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H),2,15 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,26 (d, *J*=17,8 Гц, 3H), 0,53-0,46 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 2H).

Пример 62. Синтез соединения 224-226

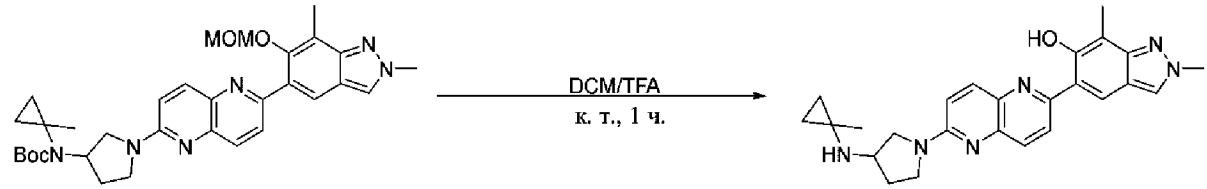
Синтез промежуточного соединения B120



B120

Смесь 5-бром-6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазола (135,78 мг, 0,476 ммоль, 1,1 экв.) и Pd(DtBPF)Cl_2 (28,21 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 45 мин. при 100°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли по каплям трет-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамат (460 мг, 0,433 ммоль, 1 экв., 50%) в 1,4-диоксане (10 мл) в течение 15 мин. при 100°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (175 мг, 51,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 573$[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения 224

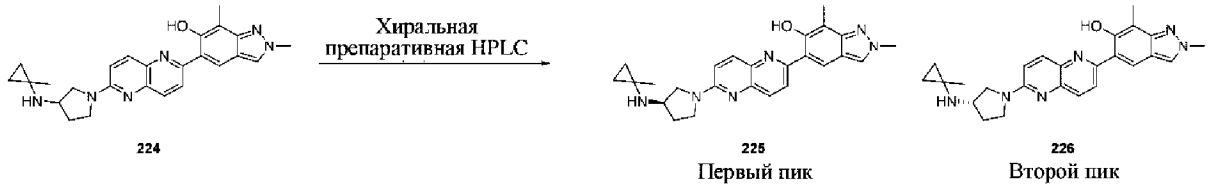


B120 **224**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (160 мг, 0,279 ммоль, 1 экв.) в DCM (16 мл) добавляли по каплям TFA (1,6 мл) при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 20% B до 65% B за 8 мин.; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,87) с получением 2,7-диметил-5-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ола (48 мг, 39,59%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 429$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 14,34 (s, 1H), 8,47-8,35 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,76 (d, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,53 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20-2,07 (m,

J=5,5 Гц, 1H), 1,88 (p, *J*=6,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 1,20-1,02 (m, 1H), 0,56-0,39 (m, 2H), 0,33 (d, *J*=3,2 Гц, 2H).

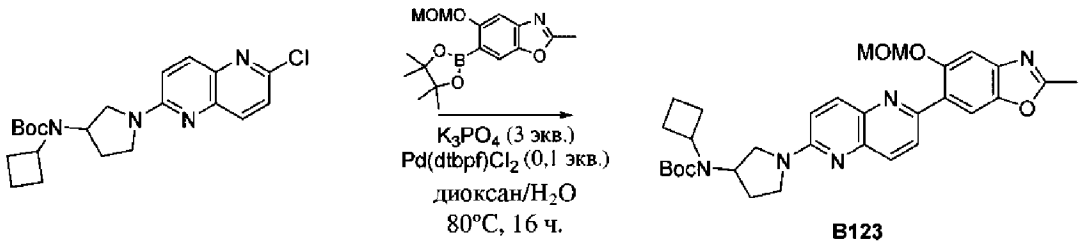
Синтез соединения 225 и 226



Рацемический (2,7-диметил-5-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)индазол-6-ол (38 мг, 0,088 ммоль, 1 экв., 98,751%) очищали посредством хиральной препаративной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 8 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 6,2; RT2 (мин.): 7,2; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:1; объем вводимой пробы: 0,5 мл; число прогонов: 11; температура колонки: комнатная температура) с получением двух выделенных твердых веществ. Первое выделенное твердое вещество (первый пик: 14 мг) дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C18 OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 90% B за 8 мин.; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,58) с получением 2,7-диметил-5-{6-[(3R)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (6,1 мг, 16,14%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 429[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 14,33 (s, 1H), 8,42-8,35 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,77 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,53 (q, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,30 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (dq, *J*=12,8, 6,3 Гц, 1H), 1,88 (dd, *J*=12,4, 6,8 Гц, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,58-0,39 (m, 2H), 0,39-0,25 (m, 2H). Второе выделенное твердое вещество (второй пик: 12 мг) очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C18 OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 90% B за 8 мин.; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,58) с получением 2,7-диметил-5-{6-[(3S)-3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}индазол-6-ола (6,6 мг, 17,53%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ESI, *масса/заряд*): 429 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6): δ 14,33 (s, 1H), 8,48-8,34 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,76 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,53 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), δ 3,31 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,48 (tt, *J*=10,9, 6,0 Гц, 2H), 0,39-0,27 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

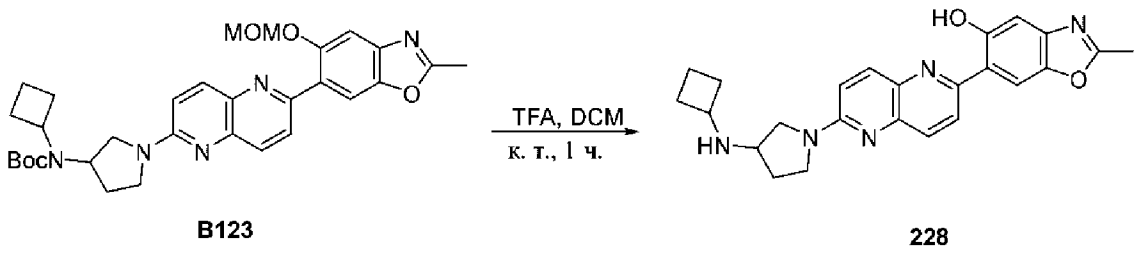
Пример 64. Синтез соединения 228

Синтез промежуточного соединения B123



Смесь трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-циклобутилкарбамата (450 мг, 1,117 ммоль, 1 экв.), 5-(метоксиметокси)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (891 мг, 2,792 ммоль, 2,5 экв.), K_3PO_4 (711 мг, 3,351 ммоль, 3 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (73 мг, 0,112 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (1,8 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-циклобутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (340 мг, 54,39%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 560 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 228



Смесь трет-бутил-N-циклобутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (340 мг, 0,608 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) и TFA (1 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 25% B до 70% B за 8 мин., 70% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,13) с получением 6-{6-[3-(циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (11 мг, 4,34%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,15-8,05 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,18 (m, 1H),7,09 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,55 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,82 (d, *J*=6,0 Гц, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,60 (s, 2H).

Пример 65. Синтез соединения 229

Синтез соединения 228



228 **229**

6-{6-[3-(Циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 8,5 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 6,3; RT2 (мин.): 7,9; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:2; объем вводимой пробы: 0,45 мл; число прогонов: 17) с получением соединения **228** (первый пик) (36,6 мг, 30,44%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,51 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,14 (d, *J*=18,4, 9,2 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=18,4, 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,58 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,55 (d, *J*=8,7 Гц, 1H),3,44 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,87 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,60 (dt, *J*=18,7, 9,2 Гц, 2H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 66. Синтез соединения 230

Синтез соединения 230

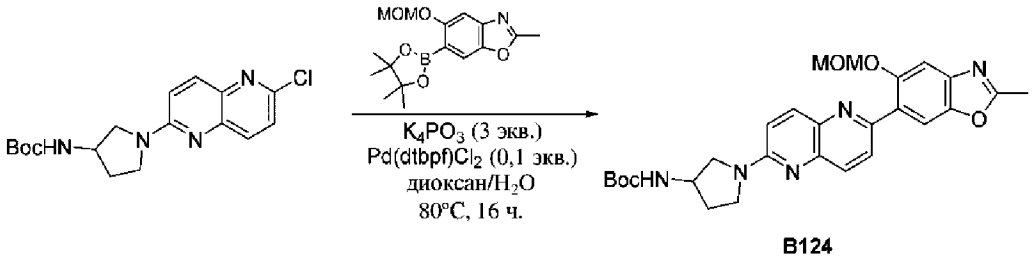


228 **230**

6-{6-[3-(Циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 8,5 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 6,3; RT2 (мин.): 7,9; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:2; объем вводимой пробы: 0,45 мл; число прогонов: 17) с получением соединения **230** (второй пик) (29,9 мг, 24,54%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,50 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=9,4 Гц, 2H), 8,15 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,18 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,76 (dd, *J*=10,9, 6,0 Гц, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,57 (q, *J*=8,1, 7,6 Гц, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,73-1,57 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 67. Синтез соединения 231-234

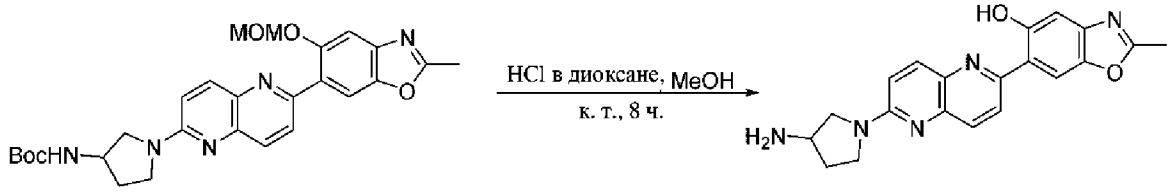
Синтез промежуточного соединения B124



B124

Смесь трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (400 мг, 1,147 ммоль, 1 экв.), 5-(метоксиметокси)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (549 мг, 1,720 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (93 мг, 0,115 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (730 мг, 3,441 ммоль, 3 экв.) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 69,00%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 506 $[M+H]^+$.

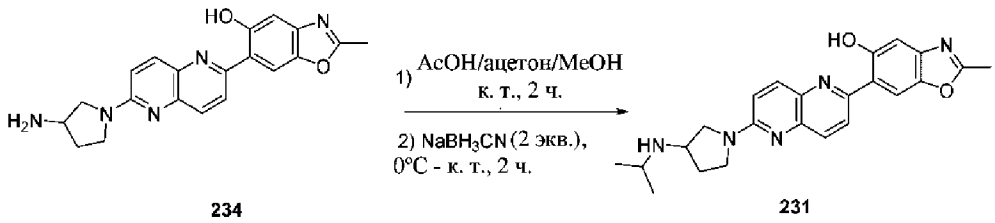
Синтез соединения 234



B124 **234**

Смесь трет-бутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (320 мг, 0,633 ммоль, 1 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (3,2 мл, 105,318 ммоль, 166,39 экв.) в метаноле (32 мл) перемешивали в течение 8 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC ((колонка: YMC-Actus Triart C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 55% B за 8 мин., 55% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,35) с получением 6-[6-(3-аминопирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (12,3 мг, 28,68%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 362 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,54 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,12 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,70 (dd, *J*=10,3, 5,8 Гц, 2H), 3,62 (dd, *J*=10,8, 5,6 Гц, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,09 (dt, *J*=13,0, 6,5 Гц, 3H), 1,82-1,74 (m, 1H).

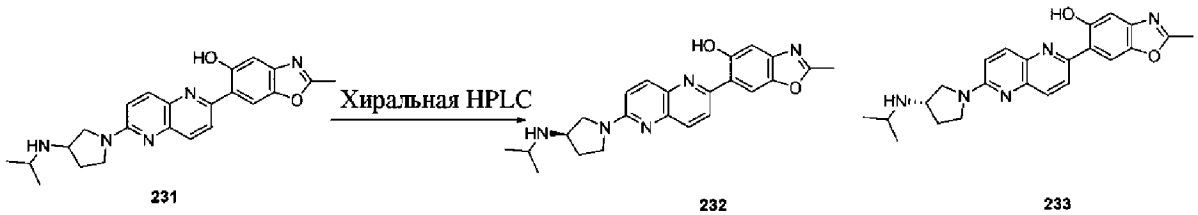
Синтез соединения 231



234 231

Смесь 6-[6-(3-аминопирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (400 мг, 1,107 ммоль, 1 экв.) и ацетона (1,7 мл) в AcOH (1,7 мл) и MeOH (8,5 мл) перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. К реакционной смеси порциями добавляли $NaBH_3CN$ (139 мг, 2,214 ммоль, 2 экв.) в течение 10 мин. при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 4 ч. при комнатной температуре, затем гасили водой при 0°C с образованием осадка. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали с помощью DCM (3×20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C_{18} OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 15% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,58) с получением 6-{6-[3-(изопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (17,2 мг, 3,85%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,10 (ddd, *J*=14,1, 9,2, 0,8 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,78 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,86 (p, *J*=6,2 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (dq, *J*=12,4, 6,2 Гц, 1H), 1,80 (dt, *J*=14,3, 7,3 Гц, 2H), 1,02 (dd, *J*=6,2, 4,5 Гц, 6H).

Синтез соединений 232 и 233



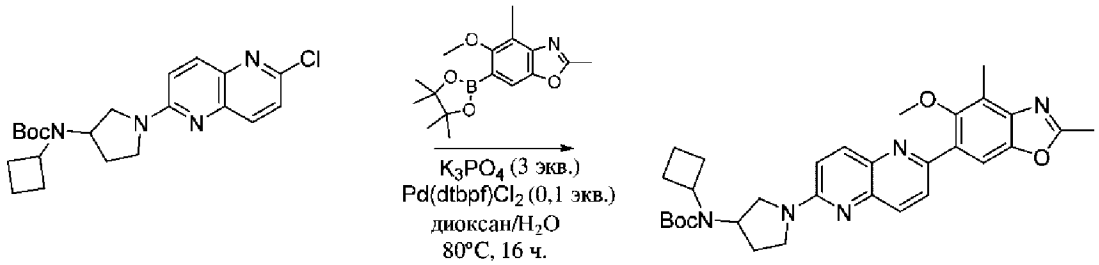
231 232 233

6-{6-[3-(Изопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% B до 30% B за 7 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 4,9; RT2 (мин.): 6,2; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:1; объем вводимой пробы: 0,45 мл) с получением соединения **232** (первый пик) (20,4 мг, 25,50%) и

соединения **233** (второй пик) (20,7 мг, 25,87%) в виде твердых веществ. **232: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,11 (dd, *J*=15,0, 9,2 Гц, 2H), 7,17 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,55 (d, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,16 (dd, *J*=12,2, 6,2 Гц, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,03 (dd, *J*=6,2, 4,4 Гц, 6H). **233: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 404 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,46-8,39 (m, 2H), 8,11 (dd, *J*=15,0, 9,3 Гц, 2H), 7,17 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,02 (dd, *J*=6,2, 4,4 Гц, 6H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

Пример 68. Синтез соединения 235

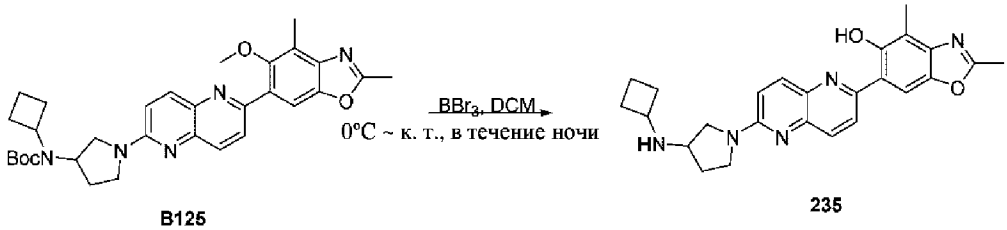
Синтез промежуточного соединения B125



B125

Смесь трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-циклобутилкарбамата (450 мг, 1,117 ммоль, 1 экв.), 5-метокси-2,4-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (406,31 мг, 1,340 ммоль, 1,2 экв.), K_3PO_4 (711 мг, 3,351 ммоль, 3 экв.) и Pd(DtBPF)Cl_2 (72,79 мг, 0,112 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) и воде (1,8 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-циклобутил-N-{1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (500 мг, 82,35%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 544 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 235



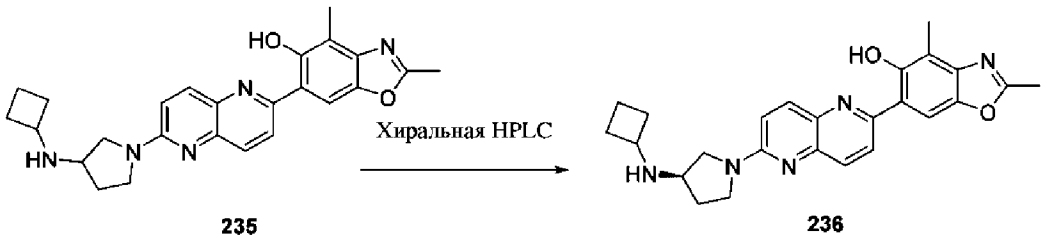
B125 **235**

Смесь трет-бутил-N-циклобутил-N-{1-[6-(5-метокси-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (50 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) и BBr_3

(461 мг, 1,840 ммоль, 20 экв.) в DCM (1 мл) перемешивали в течение 4 ч. при температуре 0°C ~ к. т. Реакционную смесь гасили метанолом (10 мл) при 0°C, затем подкисляли до pH 9 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (1×10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C18 OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 25% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,77) с получением 6-{6-[3-(циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ола (12 мг, 29,71%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 430 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,68(d,2H),3,54 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,60 (dddd, *J*=18,1, 15,0, 12,3, 7,0 Гц, 2H).

Пример 69. Синтез соединения 236

Синтез соединения 236

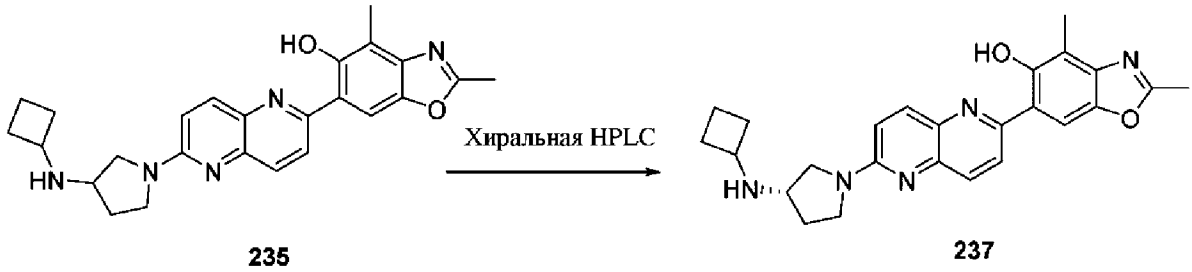


235 **236**

6-{6-[3-(Циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% B до 30% B за 6,5 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 4,9; RT2 (мин.): 5,8; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:1; объем вводимой пробы: 0,26 мл; число прогонов: 25) с получением соединения **236** (первый пик) (84,9 мг, 44,59%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 430 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=26,1, 9,2 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=26,1, 9,2 Гц, 1H),7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,69 (d, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,54 (d, *J*=9,0 Гц, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,25 (q, *J*=7,7 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,75-1,49 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 70. Синтез соединения 237

Синтез соединения 237

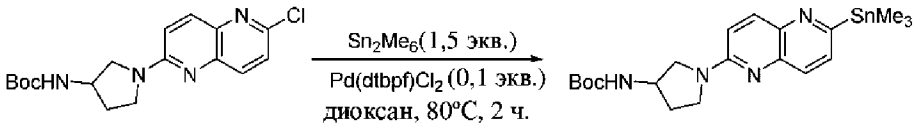


235 **237**

6-{6-[3-(Циклобутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,4-диметил-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: MeOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% B до 30% B за 6,5 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 4,9; RT2 (мин.): 5,8; растворитель для образцов: MeOH:DCM=1:1; объем вводимой пробы: 0,26 мл; число прогонов: 25) с получением соединения **237** (второй пик) (89,9 мг, 46,75%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 430 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,99 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,07 (dd, *J*=9,1, 0,7 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,69 (d, *J*=6,4 Гц, 2H),3,54 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,25 (d, *J*=7,6 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (d, *J*=3,7 Гц, 3H), 2,40 (s, 4H), 2,20-2,05 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 71. Синтез соединения 238

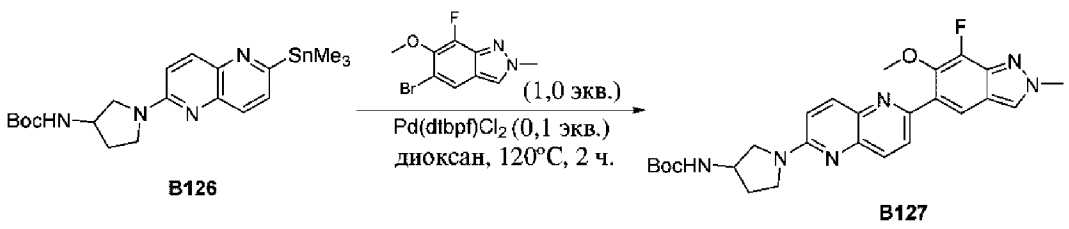
Синтез промежуточного соединения B126



B126

Смесь трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (800 мг, 2,29 ммоль, 1,00 экв.), Sn_2Me_6 (1127,1 мг, 3,44 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (149,5 мг, 0,23 ммоль, 0,10 экв.) и диоксана (24 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1×50 мл). Органические слои объединяли, промывали этилацетатом (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (1 г). **LCMS** (ES, *масса/заряд*):479 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B127

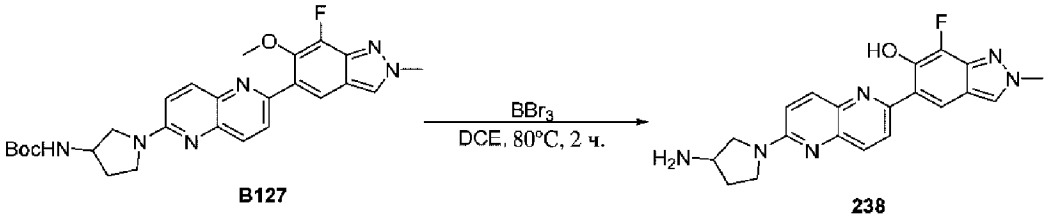


B126 **B127**

Смесь 5-бром-7-фтор-6-метокси-2-метилиндазола (380 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) и

$Pd(dtbpf)Cl_2$ (95,6 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (14 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 120°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли по каплям трет-бутил-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамат (700 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл) при 120°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 120°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (5:1) с получением трет-бутил-N-{1-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (500 мг, 69,20%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):493 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 238

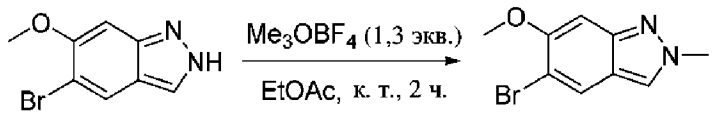


B127 **238**

Смесь трет-бутил-N-{1-[6-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (40 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.), DCE (1,20 мл) и BBr_3 (0,40 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем подщелачивали до pH 8 с помощью NH_3 в метаноле. Смесь очищали посредством препаративной HPLC ((2 SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 50% ACN за 8 мин.) с получением 5-[6-(3-аминопирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-7-фтор-2-метилиндазол-6-ола (10 мг, 31,76%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):379 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,42 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 8,13 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,08 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,70 (dd, *J*=10,5, 5,8 Гц, 2H), 3,67-3,52 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,11 (dt, *J*=12,5, 6,5 Гц, 1H), 1,83-1,71 (m, 1H).

Пример 74. Синтез соединений 127, 153 и 154

Синтез промежуточного соединения B131

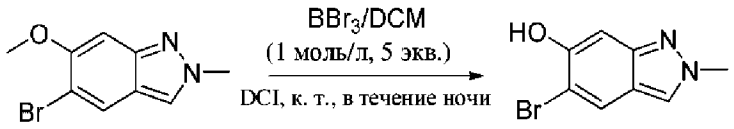


B131

5-Бром-6-метокси-2H-индазол (8,90 г, 1,00 экв.) и Me_4OBF_4 (7,61 г, 1,30 экв.) объединяли в этилацетате (180,00 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили полунасыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и промывали с помощью насыщ. раствора NaCl (1×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении с получением 5-бром-6-метокси-2-метилиндазола (8,64 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 241 $[M+H]^+$.

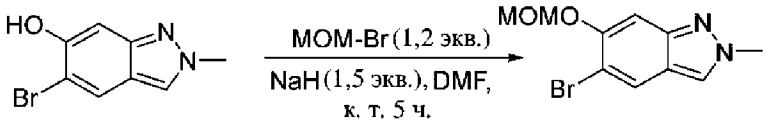
Синтез промежуточного соединения B132



B131 **B132**

К перемешиваемому раствору 5-бром-6-метокси-2-метилиндазола (8,41 мл, 35,000 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (90,00 мл) добавляли по каплям BBr_3 (175,21 г, 175,210 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре, затем гасили метанолом (150 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли DCM и раствор доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Образовавшийся осадок фильтровали и высушивали с получением 5-бром-2-метилиндазол-6-ола (7,032 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 227 $[M+H]^+$.

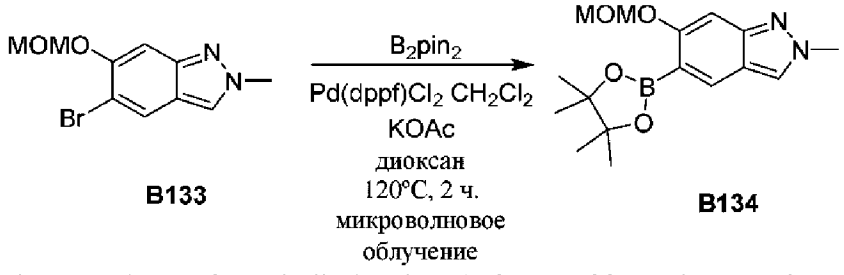
Синтез промежуточного соединения B133



B132 **B133**

К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилиндазол-6-ола (5,96 г) в DMF (120,00 мл) добавляли NaH (1,58 г, 1,50 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли по каплям бромметоксиметан (4,28 г, 1,30 экв.) при 0°C в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. при 0°C. Реакционную смесь гасили водой/льдом (150 мл) при комнатной температуре и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью NaCl (водн.) (5×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали с получением 5-бром-6-(метоксиметокси)-2-метилиндазола (6,9 г) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 271 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B134

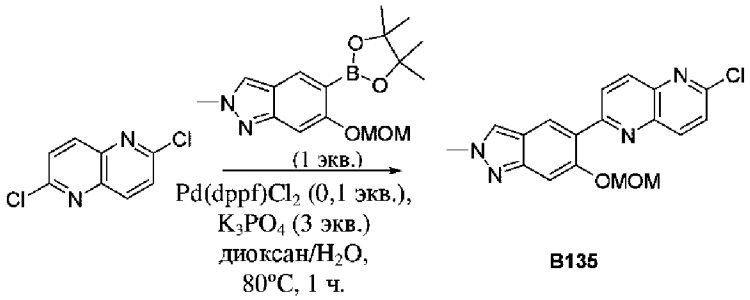


B133 **B134**

5-Бром-6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол (5,70 г, 1,00 экв.), B_2pin_2 (10,21 г, 2,00

экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (1,71 г, 0,10 экв.) и KOAc (6,20 г, 3,00 экв.) объединяли в диоксане (68,40 мл) при 20°C. Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 2 ч. при 120°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), затем фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(метоксиметокси)-2-метил-5-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (неочищенный продукт, 18,22 г) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 319 $[M+H]^+$.

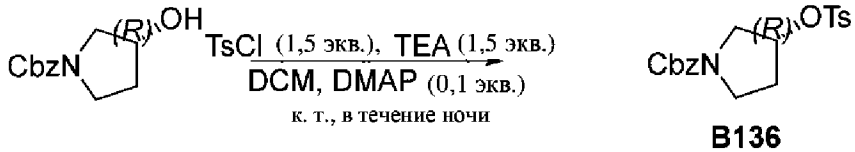
Синтез промежуточного соединения B135



B135

Смесь 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (400 мг, 2,010 ммоль, 1,00 экв.), 6-(метоксиметокси)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (2459,47 мг, 2,010 ммоль, 1 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (163,72 мг, 0,201 ммоль, 0,1 экв.), диоксана (20,00 мл, 236,082 ммоль, 117,47 экв.) и (фосфоперокси)калия, дикалия (1279,80 мг, 6,030 ммоль, 3 экв.) в воде (4,00 мл, 222,037 ммоль, 110,48 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (4:1) с получением 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (310 мг, 43,48%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):355 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B136

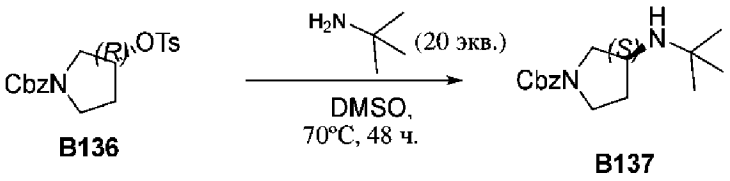


B136

Бензил-(3R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (2 г, 9,039 ммоль, 1 экв.), DCM (50 мл) и TEA (1,37 г, 13,558 ммоль, 1,5 экв.) объединяли при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли по каплям TsCl (2,58 г, 13,558 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (50 мл) при 0°C, затем DMAP (0,11 г, 0,904 ммоль, 0,1 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили водой (100 мл) при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и

фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (5:1) с получением бензил-(3R)-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (2,3 г, 67,77%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):376 $[M+H]^+$.

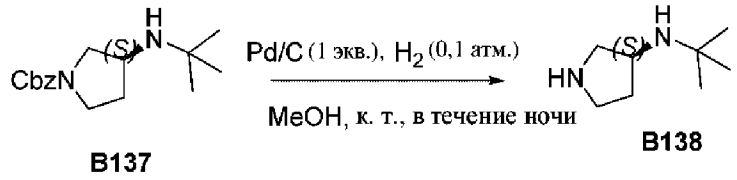
Синтез промежуточного соединения B137



B136 **B137**

Бензил-(3R)-3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилат (2,3 г, 6,126 ммоль, 1 экв.), эрбумин (4,48 г, 61,260 ммоль, 10 экв.) и DMSO (46 мл) объединяли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали полунасыщенным солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (5:1) с получением бензил-(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-карбоксилата (2,2 г, 129,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):277 $[M+H]^+$.

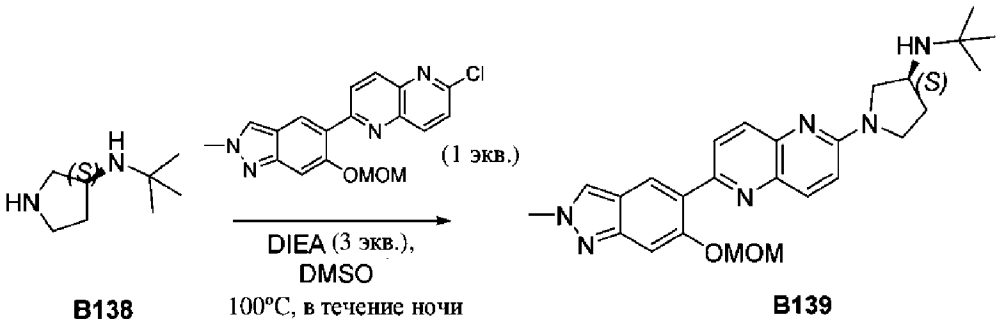
Синтез промежуточного соединения B138



B137 **B138**

Бензил-(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,3 г, 4,704 ммоль, 1 экв.), Pd/C (0,60 г, 5,645 ммоль, 1,2 экв.) и метанол (13 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 30°C в атмосфере H_2 (0,1 атм.). Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (3×15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением масла (650 мг, выход 97,5%). **LCMS** (ES, *масса/заряд*):143 $[M+H]^+$.

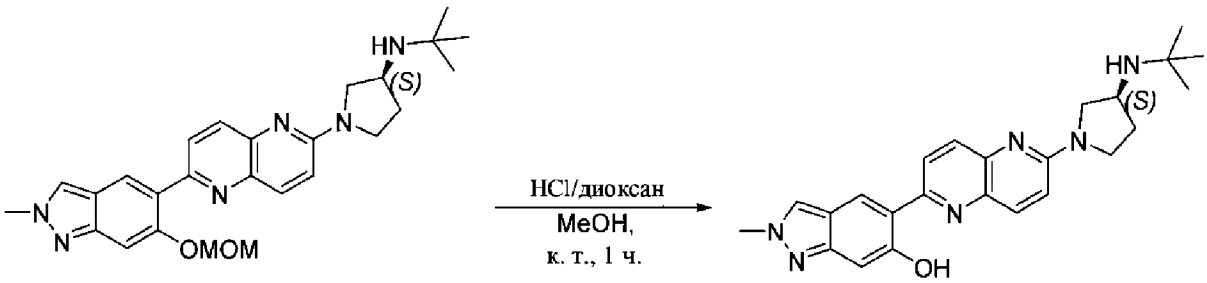
Синтез промежуточного соединения B139



B138 **B139**

Во флакон объемом 20 мл добавляли (3S)-N-трет-бутилпирролидин-3-амин (100 мг, 0,703 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин (249,42 мг, 0,703 ммоль, 1 экв.), DIEA (272,58 мг, 2,109 ммоль, 3 экв.) и DMSO (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na2SO4. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением (3S)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (70 мг, 21,62%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):461 $[M+H]^+$.

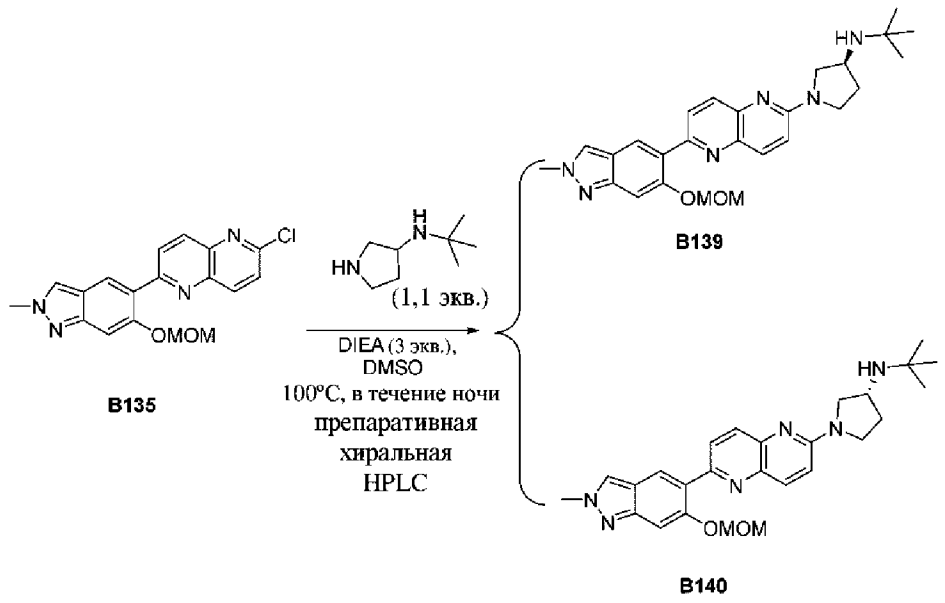
Синтез соединения 153



B139 **153**

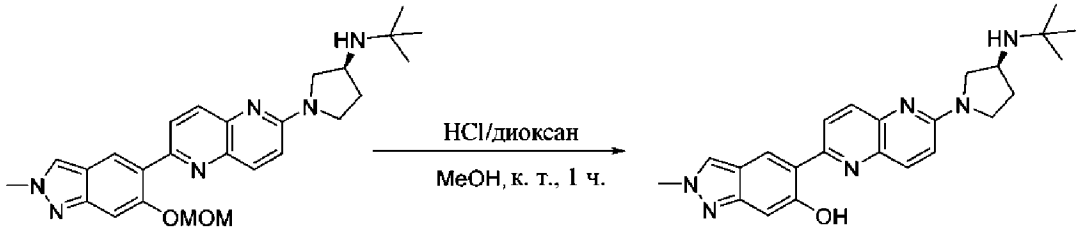
Смесь (3S)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (70 мг, 0,152 ммоль, 1 экв.), MeOH (3 мл) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл, 98,736 ммоль, 649,66 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 55% B за 8 мин., 55% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,42) с получением 5-{6-[(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (20 мг, 31,59%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):417 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточных соединений B139 и B140



2-Хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин (200 мг, 0,564 ммоль, 1,00 экв.), N-трет-бутилпирролидин-3-амин (88,20 мг, 0,620 ммоль, 1,1 экв.), DIEA (218,57 мг, 1,692 ммоль, 3 экв.) и DMSO (10 мл, 140,786 ммоль, 249,75 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали полунасыщенным солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 50% B за 8 мин., 50% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,01), затем посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IA-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза A: MTBE (0,1% DEA):EtOH=80:20; расход: 1 мл/мин.; градиент: от 0% B до 0% B; объем вводимой пробы: 5 мкл мл) с получением (3S)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (65 мг, 25,04%) и (3R)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (63 мг, 24,26%) в виде твердых веществ. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):461 $[M+H]^+$. Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

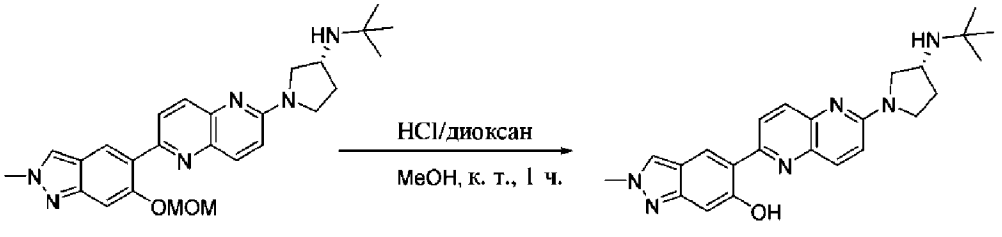
Синтез соединения 153



B139 **153**

Смесь 5-{6-[(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (65 мг, 0,156 ммоль, 1,00 экв.), метанола (2 мл, 62,418 ммоль, 399,98 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл, 65,824 ммоль, 421,81 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,37) с получением 5-{6-[(3S)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (21 мг, 32,26%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=12,5, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,50 (ddd, *J*=18,1, 12,0, 7,2 Гц, 2H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Синтез соединения 154



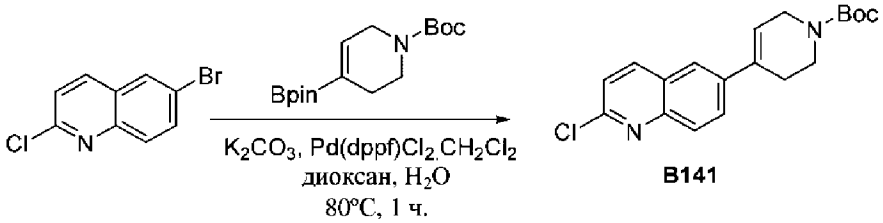
B140 **154**

Смесь (3R)-N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (63 мг, 0,137 ммоль, 1 экв.), метанола (2 мл, 49,398 ммоль, 361,14 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл, 65,824 ммоль, 481,23 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 75% B за 8 мин., 75% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,00) с получением 5-{6-[(3R)-3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (19,1 мг, 33,16%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):417 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,99 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d,

J=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, *J*=12,7, 9,2 Гц, 2H), 7,14 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Пример 75. Синтез соединения 109

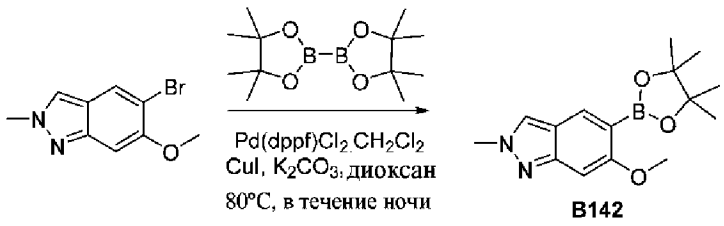
Синтез промежуточного соединения B141



B141

К смеси 6-бром-2-хлорхинолина (1,23 г, 5,072 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,57 г, 5,072 ммоль, 1 экв.) в диоксане (12,00 мл) и воде (3,00 мл) добавляли K_2CO_3 (2,10 г, 15,216 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (413,19 мг, 0,507 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота полученную смесь разбавляли водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил-4-(2-хлорхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (770 мг, 44,02%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 345 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B142

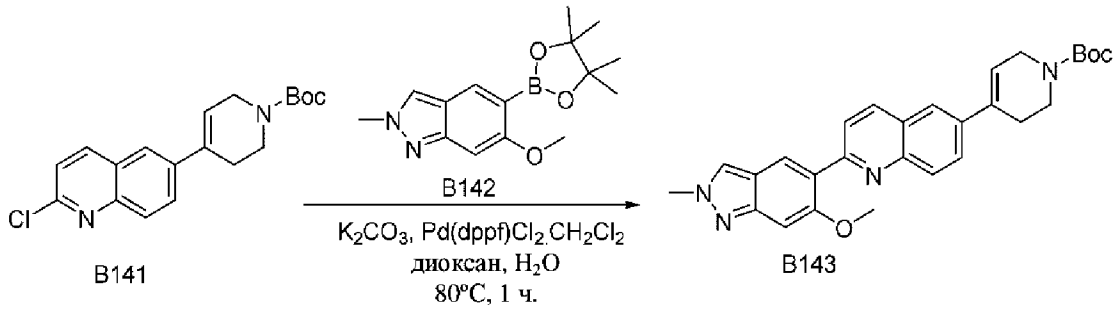


B142

К смеси 5-бром-6-метокси-2-метилиндазола (756,00 мг, 3,136 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (1194,45 мг, 4,704 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (15,00 мл) добавляли K_2CO_3 (433,38 мг, 3,136 ммоль, 1 экв.), CuI (59,72 мг, 0,314 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (255,45 мг, 0,314 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение ночи при 100°C в атмосфере азота полученную смесь разбавляли водой (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (1:5) с получением 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

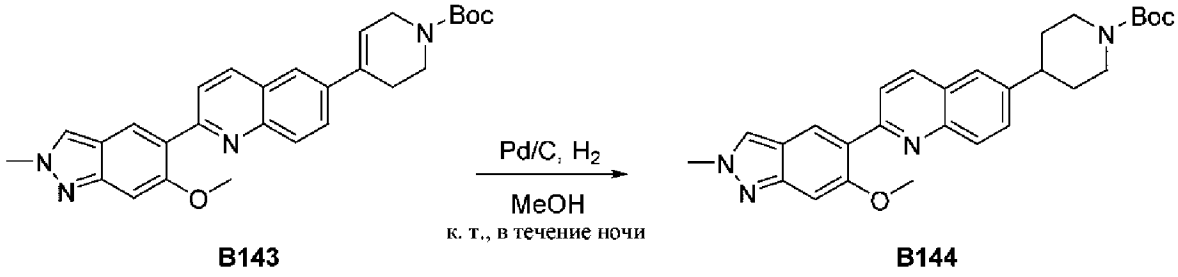
ил)индазола (480 мг, 53,12%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 289 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B143



К смеси 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (144,00 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-4-(2-хлорхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (172,33 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли K_2CO_3 (207,20 мг, 1,499 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (40,71 мг, 0,050 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение 1 ч. при 80°C в атмосфере азота полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (301 мг). **LCMS** (ES, масса/заряд): 471 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B144



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,425 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5,00 мл) добавляли Pd/C (226,15 мг, 2,125 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (3×15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (12:1) с получением трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 30,87%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 473 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 109

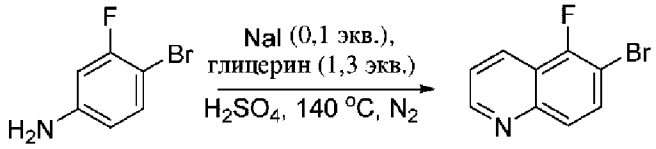


B144 **109**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (53,00 мг, 0,112 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (4,00 мл, 62,920 ммоль) добавляли по каплям BBr_3 (561,91 мг, 2,240 ммоль, 20,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили метанолом (2 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10 B до 30 B за 10 мин.; УФ 220 нм; RT1: 8,77) с получением 2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)хинолин-2-ил]индазол-6-ола (15 мг, 37,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, масса/заряд): 359 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 7,97 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 2H).

Пример 76. Синтез соединения 115

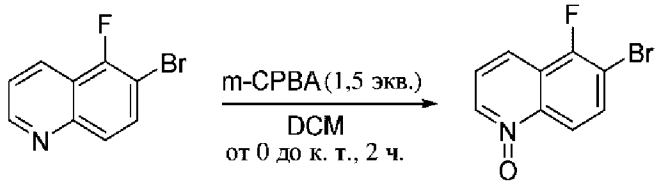
Синтез промежуточного соединения B145



B145

4-Бром-3-фторанилин (22,00 г, 115,789 ммоль, 1,00 экв.), NaI (1,74 г, 11,579 ммоль, 0,10 экв.) и глицерин (13,86 г, 150,526 ммоль, 1,30 экв.) объединяли в H_2SO_4 (88,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 140°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (1:1) с получением 6-бром-5-фторхинолина (8,4 г, 32,09%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):226 $[M+H]^+$.

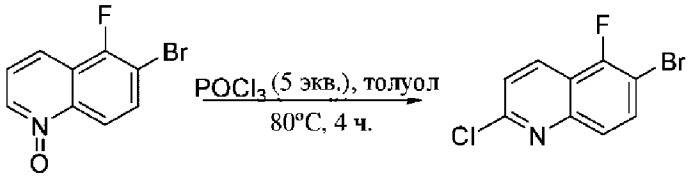
Синтез промежуточного соединения B146



B145 **B146**

К перемешиваемому раствору 6-бром-5-фторхинолина (8,40 г, 37,160 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (115,00 мл) добавляли порциями m-CPBA (9,62 г, 55,740 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота, затем гасили водой при комнатной температуре и нейтрализовали до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-5-фтор-1-лямбда-5-хинолин-1-она (8,8 г, 97,84%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):242 $[M+H]^+$.

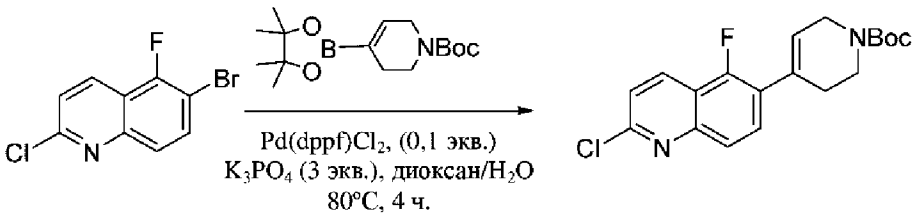
Синтез промежуточного соединения B147



B146 **B147**

К перемешиваемому раствору 6-бром-5-фтор-1λ5-хинолин-1-она (8,80 г, 36,357 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (88,00 мл) добавляли по каплям оксихлорид фосфора (27,87 г, 181,785 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (80 мл), затем нейтрализовали до pH 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ (водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (водн.) (3×40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением 6-бром-2-хлор-5-фторхинолина (6 г, 63,35%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):260 $[M+H]^+$.

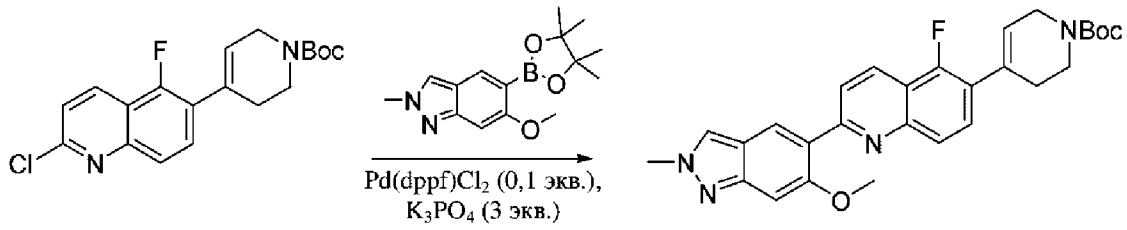
Синтез промежуточного соединения B148



B147 **B148**

К перемешиваемой смеси 6-бром-2-хлор-5-фторхинолина (2,00 г, 7,678 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (2,37 г, 7,678 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,63 г, 0,773 ммоль, 0,10 экв.) в диоксане (16,60 мл) добавляли по каплям K_3PO_4 (4,89 г, 23,037 ммоль, 3,00 экв.) в воде (3,40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил-4-(2-хлор-5-фторхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (1,5 г, 53,85%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 363 $[M+H]^+$.

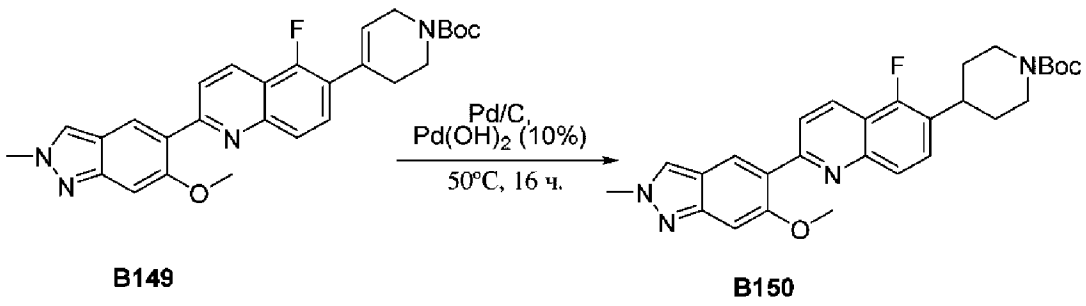
Синтез промежуточного соединения B149



B148 **B149**

трет-Бутил-4-(2-хлор-5-фторхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (200,00 мг, 0,551 ммоль, 1,00 экв.), 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (158,83 мг, 0,551 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (44,90 мг, 0,055 ммоль, 0,10 экв.) и K_3PO_4 (351,02 мг, 1,653 ммоль, 3,00 экв.) объединяли в воде (2,50 мл) и диоксане (12,50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил-4-[5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200 мг,74,26%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):489 $[M+H]^+$.

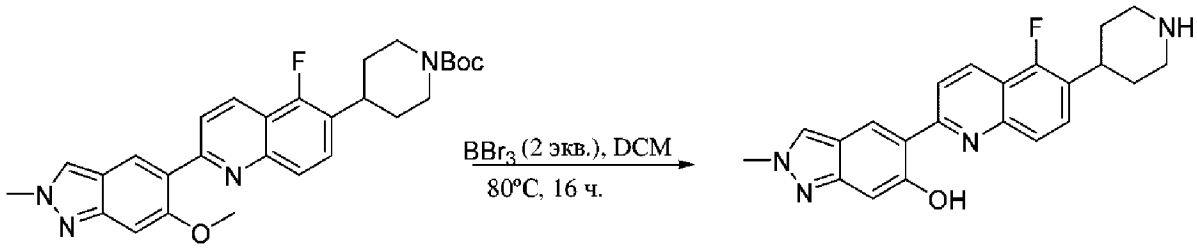
Синтез промежуточного соединения B150



B149 **B150**

трет-Бутил-4-[5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (200,00 мг, 0,409 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (30,00 мг, 0,282 ммоль, 0,69 экв.) и $Pd(OH)_2/C$ (30,00 мг, 0,214 ммоль, 0,52 экв.) объединяли в метаноле (15,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-[5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 99,59%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):491 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 115

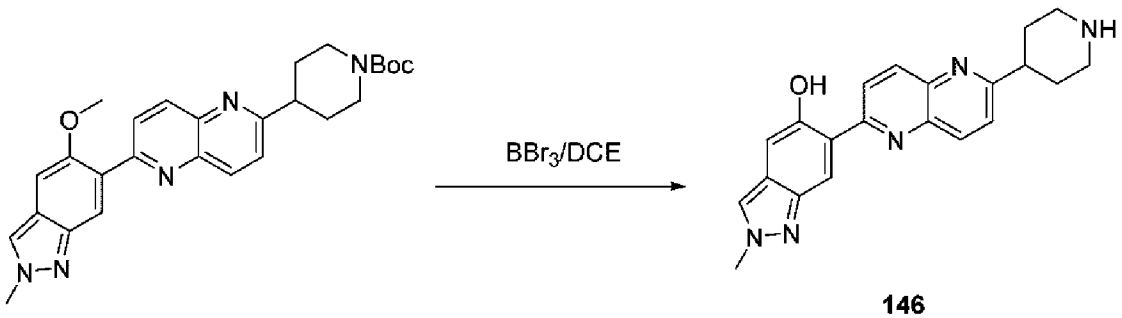


B150 **115**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (150,00 мг, 0,306 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (15,00 мл) добавляли BBr_3 (153,20 мг, 0,612 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 45% B за 8 мин., 45% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,72) с получением 5-[5-фтор-6-(пиперидин-4-ил)хинолин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (9,1 мг, 7,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):377 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,94 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,56 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,45-8,33 (m, 2H), 7,99 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,25-2,96 (m, 3H), 2,84-2,63 (m, 2H), 1,86 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,71 (dd, *J*=12,3, 3,8 Гц, 2H).

Пример 77. Синтез соединения 146

Синтез соединения 146

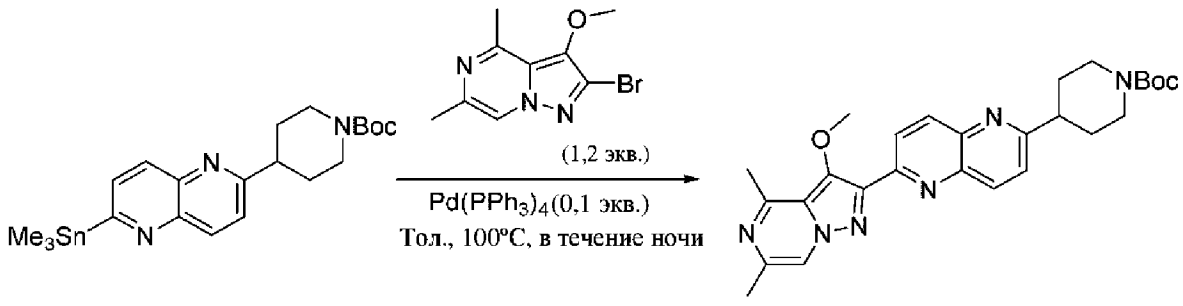


146

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[6-(5-метокси-2-метилиндазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл, 12,63 ммоль, 149,55 экв.) добавляли порциями BBr_3 (0,2 мл, 2,11 ммоль, 25,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли метанолом (5 мл) и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до 60% ACN за 8 мин.); детектор: УФ, 220 нм, продукт выделен в альфа-форме) с получением 2-метил-6-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]индазол-5-ола (9,8 мг, 32,3%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 360[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 13,17 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,54 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,49 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,18(s, 3H), 3,32-3,11 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,61-2,63(m, 2H) 1,87 (d, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,78-1,74 (m, 2H)

Пример 78. Синтез соединения 150

Синтез промежуточного соединения B151

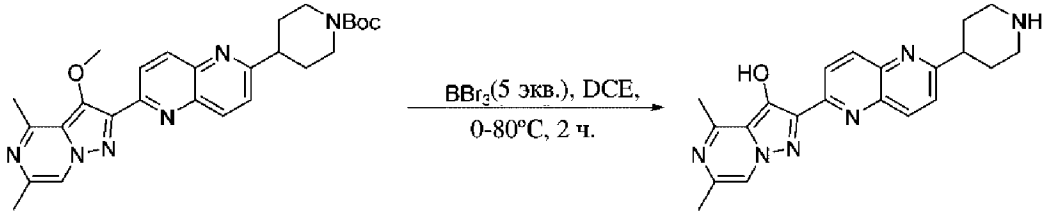


B151

Смесь трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (44,00 мг, 0,092 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразина (28,40 мг, 0,111 ммоль, 1,20 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (10,68 мг, 0,009 ммоль, 0,10 экв.) в толуоле (1,00 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в

атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (1:3) с получением трет-бутил-4-(6-[3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 46,78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):489[M+H]$^+$.

Синтез соединения 150

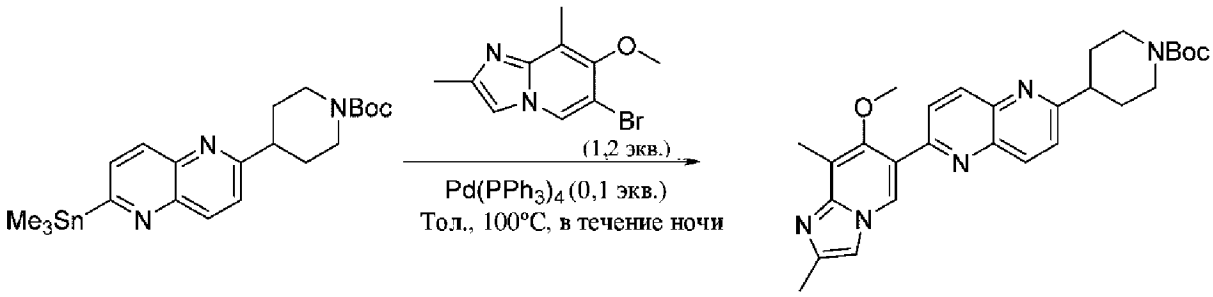


B151 **150**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(6-[3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (110,00 мг, 0,225 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (2,00 мл) добавляли по каплям BBr_3 (282,01 мг, 1,126 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем гасили метанолом (5 мл) при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением остатка. Остаток растворяли в $MeOH/H_2O$ (15 мл) и очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 45% B за 8 мин.; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 6,97) с получением 4,6-диметил-2-[6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ола (6,7 мг, 7,88%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):374[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР:** (400 МГц, 353K, DMSO-d_6, *ppm*): δ 8,48 (dd, *J*=17,2, 8,8 Гц, 2H), 8,39 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,69 (td, *J*=12,0, 2,6 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,77 (qd, *J*=12,1, 4,1 Гц, 2H).

Пример 79. Синтез соединения 151

Синтез промежуточного соединения B152

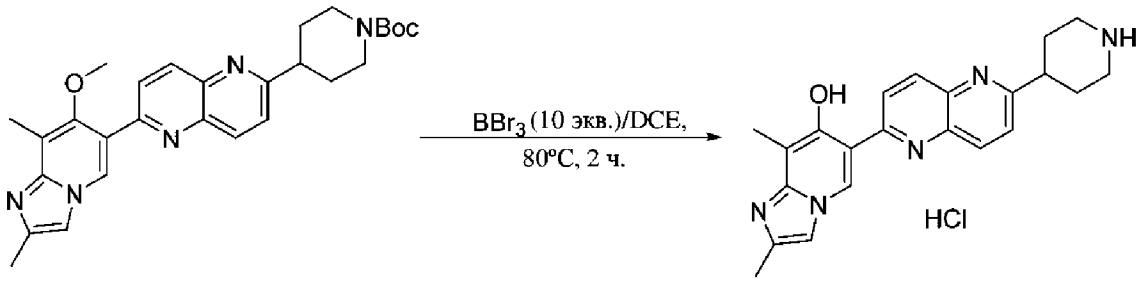


B152

Смесь трет-бутил-4-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пиперидин-1-

карбоксилата (180 мг, 0,378 ммоль, 1,00 экв.), 6-бром-7-метокси-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридина (115,72 мг, 0,454 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (43,68 мг, 0,038 ммоль, 0,1 экв.) (4×11 мг) в толуоле (3,6 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной TLC (PE/EA 3:7) с получением трет-бутил-4-(6-{7-метокси-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил) пиперидин-1-карбоксилата (25 мг) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):488[M+H]$^+$.

Синтез соединения 151

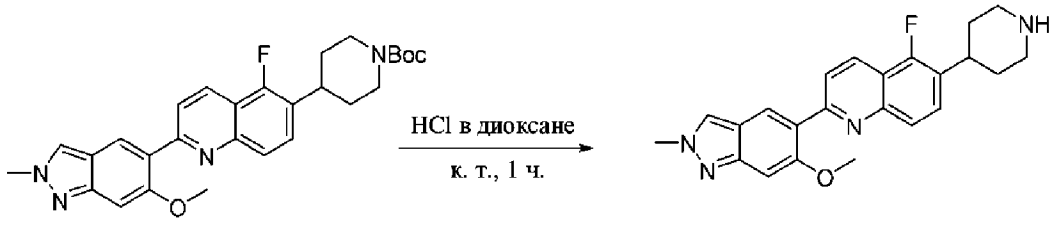


B152 **151**

К раствору трет-бутил-4-(6-{7-метокси-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,123 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1 мл, 12,631 ммоль, 102,65 экв.) добавляли BBr_3 (308,27 мг, 1,230 ммоль, 10 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при 80°C реакционную смесь гасили метанолом при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: Xselect CSH OBD Column, 30×150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза: вода (0,05% HCl) и ACN (от 3% до 20% ACN за 8 мин.)) с получением 2,8-диметил-6-(6-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ола гидрохлорида (1,1 мг, 2,39%) в виде твердого вещества. **LCMS**: (ES, *масса/заряд*): 374[M+H]$^+$. **^{1}H-ЯМР**: (400 МГц, 353K, DMSO-d_6, *ppm*): δ 9,78 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,71 (dd, *J*=9,1, 0,8 Гц, 1H), 8,65 (t, *J*=7,3 Гц, 1H), 8,63-8,57 (m, 1H), 7,89 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,85 (d, *J*=1,3 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,23 (d, *J*=13,0 Гц, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H).

Пример 80. Синтез соединения 143

Синтез соединения 143

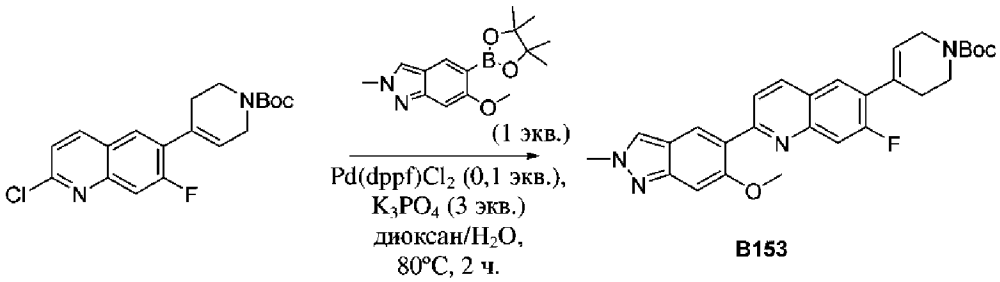


143

Смесь трет-бутил-4-[5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (50,00 мг, 0,102 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (2,00 мл) в диоксане (2,00 мл) при комнатной температуре перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: (YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 40% B за 8 мин., 40% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,6) с получением 5-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)хинолина (9,1 мг, 22,87%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):391 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43-8,23 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,82 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,73 (d, *J*=12,1 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,06 (dd, *J*=30,2, 12,4 Гц, 3H), 2,74-2,61 (m, 2H), 1,83 (d, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,68 (dd, *J*=12,1, 3,8 Гц, 1H).

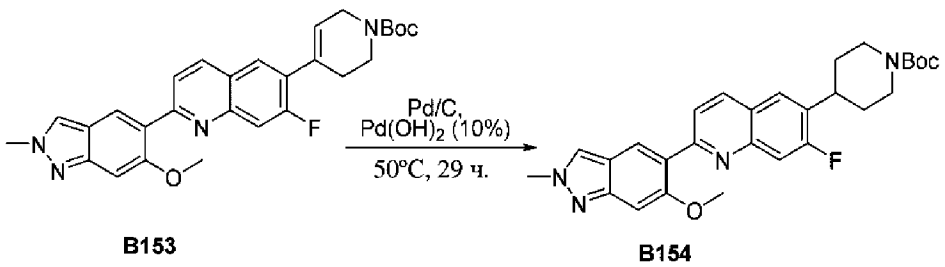
Пример 81. Синтез соединения 144

Синтез промежуточного соединения B153



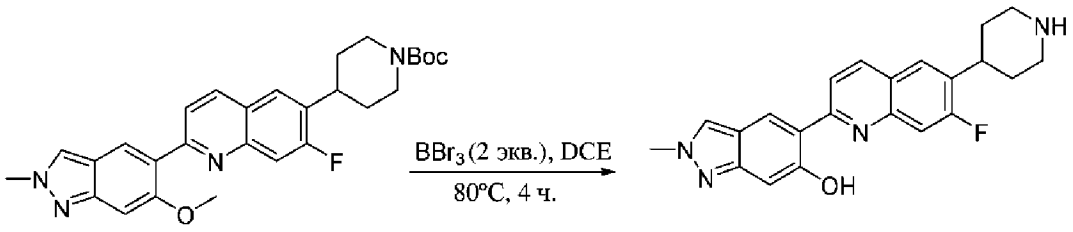
К перемешиваемой смеси трет-бутил-4-(2-хлор-7-фторхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (200,00 мг, 0,551 ммоль, 1,00 экв.), 6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (158,83 мг, 0,000 ммоль, 1,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (44,90 мг, 0,055 ммоль, 0,10 экв.) и K_3PO_4 (351,02 мг, 1,653 ммоль, 3,00 экв.) в воде (2,50 мл) и диоксане (12,50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EtOAc (5:1) с получением трет-бутил-4-[7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 55,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):489 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B154



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (120,00 мг, 0,246 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (20,00 мг, 0,188 ммоль, 0,77 экв.) и $Pd(OH)_2/C$ (20,00 мг, 0,142 ммоль, 0,58 экв.) в MeOH (12,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 29 ч. при 50°C в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали трет-бутил-4-[7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилат (120 мг, 99,59%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):491 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 144



B154 **144**

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (80,00 мг, 0,163 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (8,00 мл) добавляли BBr_3 (81,71 мг, 0,326 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC ((HPLC-01): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 50% B за 8 мин., 50% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 5,12) с получением 5-[7-фтор-6-(пиперидин-4-ил)хинолин-2-ил]-2-метилиндазол-6-ола (8,1 мг, 13,19%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):377 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,88 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=11,9 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,38 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,96 (d, *J*=10,4 Гц, 3H), 2,71-2,54 (m, 2H), 1,68 (dd, *J*=23,3, 12,6 Гц, 2H), 1,42 (dt, *J*=23,4, 11,9 Гц, 2H).

Пример 82. Синтез соединения 145

Синтез соединения 145



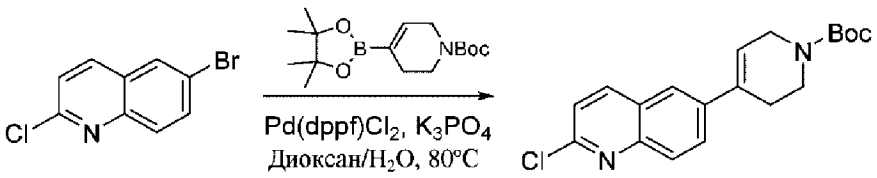
145

Смесь трет-бутил-4-[7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (100,00 мг, 0,204 ммоль, 1,00 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (5,00 мл, 72,990 ммоль, 429,69 экв.) в диоксане (5,00 мл) при комнатной температуре

перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18 Column, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода (10 ММОЛЬ/Л NH4HCO3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 35% B за 8 мин., 35% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,54) с получением 7-фтор-2-(6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)хинолина (13 мг, 16,33%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):391 $[M+H]^+$. **^{1}Н ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,75 (d, *J*=11,8 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,94 (d, *J*=15,3 Гц, 3H), 2,73-2,53 (m, 2H), 1,68 (dd, *J*=29,7, 12,5 Гц, 2H), 1,50-1,05 (m, 2H).

Пример 83. Синтез соединения 241

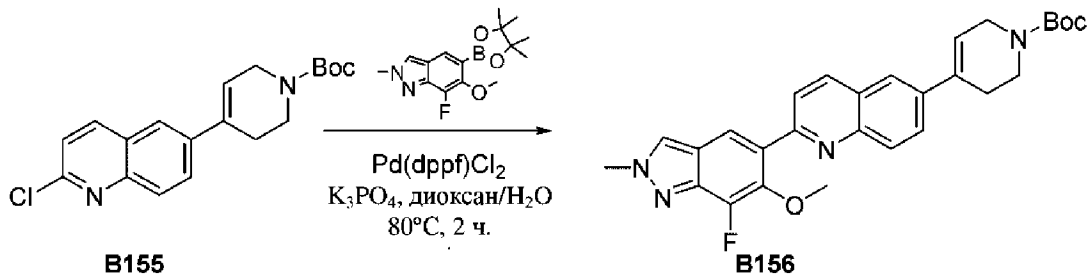
Синтез промежуточного соединения B155



B155

Объединяли 6-бром-2-хлорхинолин (300 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (420,78 мг, 1,36 ммоль, 1,10 экв.), диоксан (4 мл), K_3PO_4 (656,49 мг, 3,093 ммоль, 2,5 экв.), воду (0,8 мл) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (50,39 мг, 0,062 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь трижды вакуумировали и продували азотом. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80°C, затем гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (1×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA с получением трет-бутил-4-(2-хлорхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (180 мл, 42,19%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 345 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B156

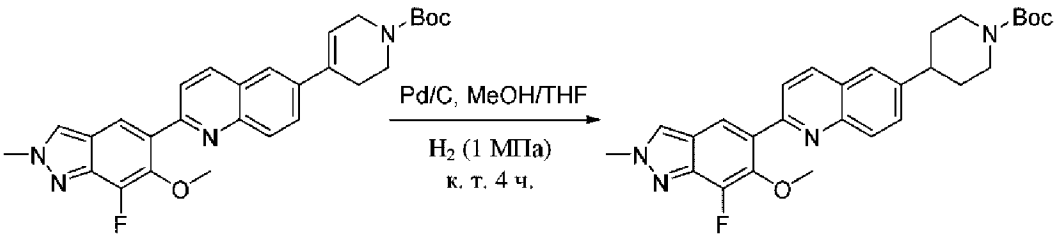


B155 **B156**

Объединяли трет-бутил-4-(2-хлорхинолин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-

карбоксилат (90 мг, 0,261 ммоль, 1 экв.), диоксан (3 мл), K_3PO_4 (166,20 мг, 0,783 ммоль, 3 экв.) и H_2O (0,6 мл). Реакционную смесь трижды вакуумировали и продували азотом. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 7-фтор-6-метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (95,88 мг, 0,313 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане, добавляли по каплям с перемешиванием при комнатной температуре. Реакционную смесь трижды вакуумировали и продували азотом. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 80°C, затем гасили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA с получением трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 78,43%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):489 $[M+H]^+$.

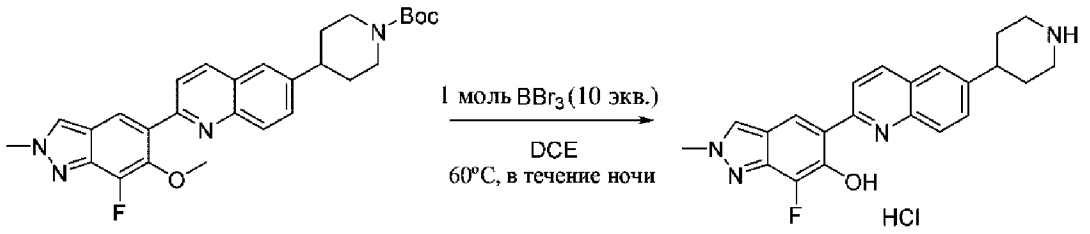
Синтез промежуточного соединения B157



B156 **B157**

К раствору трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (90 мг, 0,184 ммоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) и THF (2 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 0,940 ммоль, 5,10 экв.) в атмосфере азота в 10-мл реакторе, работающем под давлением. Реакционную смесь гидрогенизировали при комнатной температуре в течение 3 ч. в атмосфере водорода (1 МПа). Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли DCE (4 мл) и MnO_2(20 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA с получением трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 77,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 491 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 241

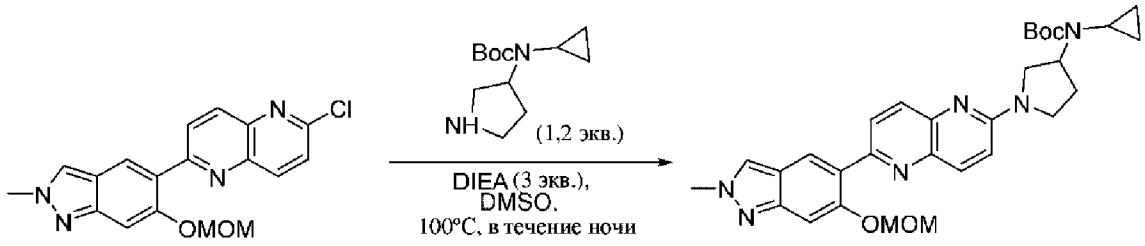


B157 **241**

Смесь трет-бутил-4-[2-(7-фтор-6-метокси-2-метилиндазол-5-ил)хинолин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,122 ммоль, 1 экв.), DCE (4 мл) и BBr_3 (306,40 мг, 1,220 ммоль, 10 экв.) перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью NH_3 в метаноле, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C18 OBD Column, 30*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (0,05% HCl), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 10% B до 50% B за 8 мин., 50% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,85) с получением 7-фтор-2-метил-5-[6-(пиперидин-4-ил)хинолин-2-ил]индазол-6-ола (10,1 мг, 21,87%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 377 [M-HCl]$^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, *J*=11,7 Гц, 1H), 8,61 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,55 (d, *J*=2,8 Гц, 2H), 8,45 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 8,09 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,88 (d, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,77 (dd, *J*=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,43 (d, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,07 (q, *J*=12,2, 11,6 Гц, 3H), 2,09 (d, *J*=13,4 Гц, 2H), 2,02-1,90 (m, 3H).

Пример 85. Синтез соединений 182, 197, 198 и 245-247

Синтез промежуточного соединения B158

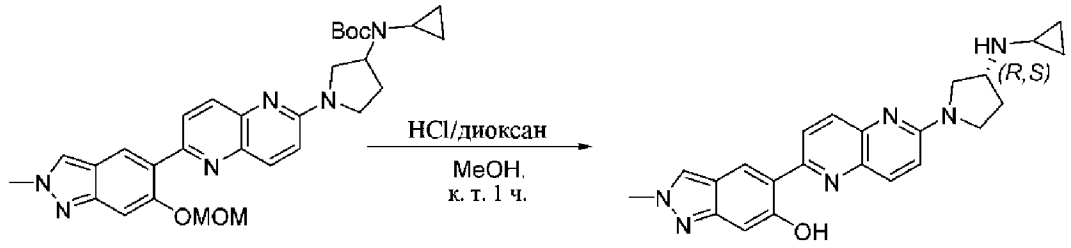


B158

Смесь 2-хлор-6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридина (150 мг, 0,423 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-N-циклопропил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (114,82 мг, 0,508 ммоль, 1,2 экв.), DMSO (4 мл, 56,314 ммоль, 133,20 экв.) и DIEA (163,93 мг, 1,269 ммоль, 3 экв.) перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали полунасыщенным солевым раствором (3×5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/EA (1:4) с получением трет-бутил-N-

циклопропил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (130 мг, 56,45%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 545 $[M+H]^+$.

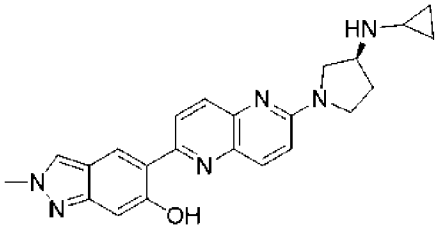
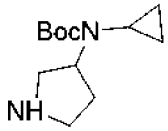
Синтез соединения 197

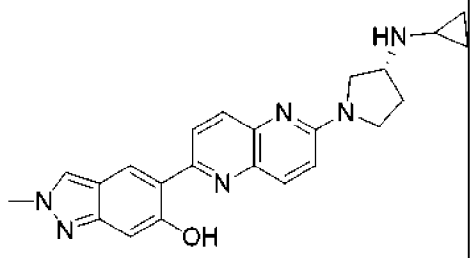
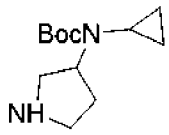
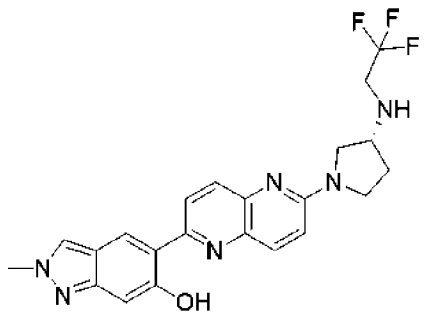
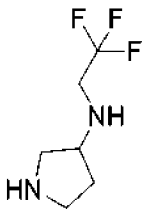


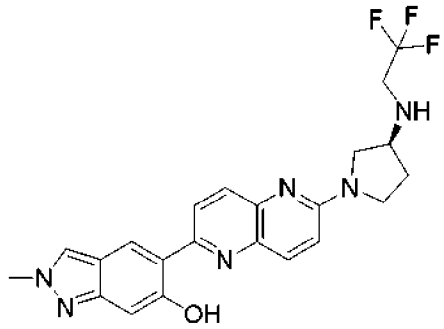
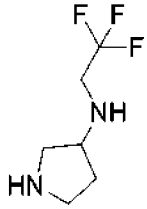
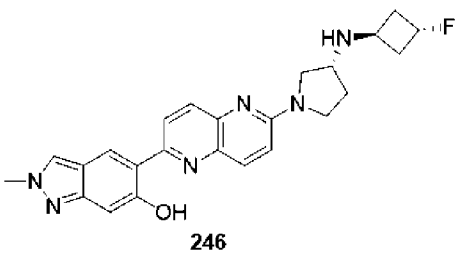
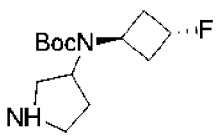
B158 **197**

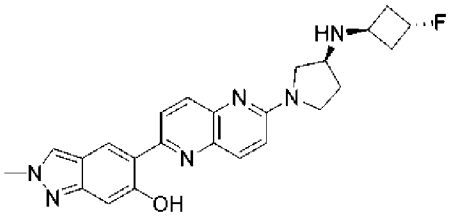
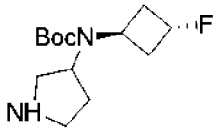
Смесь трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2-метилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (150 мг, 0,275 ммоль, 1,00 экв.), метанола (3 мл, 74,097 ммоль, 269,05 экв.) и HCl (газ) в 1,4-диоксане (3 мл, 98,736 ммоль, 358,51 экв.) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем подщелачивали до pH 8 с помощью NH_3/MeOH. Полученный продукт очищали посредством хиральной HPLC (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза A: MtBE (0,1% DEA)-HPLC, подвижная фаза B: EtOH-HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 15% B до 15% B за 11 мин.; длина волны: 220/254 нм; RT1 (мин.): 9,3; RT2 (мин.): 10,2; растворитель для образцов: MeOH:DCM=2:1; объем вводимой пробы: 0,21 мл; число прогонов: 38), затем посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH C18 OBD Column, 30*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза B: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 5% B до 65% B за 8 мин., 65% B; длина волны: 220 нм; RT1 (мин.): 7,12) с получением 5-{6-[(3S)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилиндазол-6-ола (7,9 мг, 7,02%) в виде твердого вещества.

Соединения 182, 197, 198 и 245-247 получали в соответствии с процедурами, описанными в данном документе, изложенными в данном примере 85. В приведенной ниже таблице представлены промежуточные соединения, применяемые в данных процедурах, и окончательные характеристические данные соединений.

Номер и структура соединения	**Реагент для реакции сочетания**	**LCMS (ESI, *масса/заряд*) $[M+H]^+$**	**^{1}H ЯМР δ**
 **198**		401	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd,

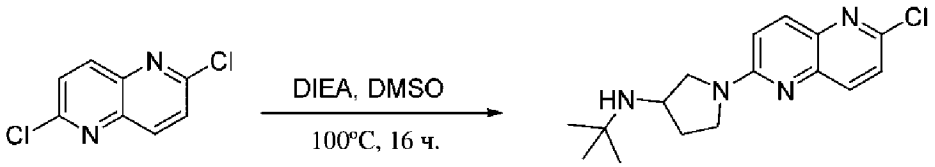
			J=15,9, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,75 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,16 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 0,44 (d, *J*=6,9 Гц, 2H), 0,28 (s, 2H)
 **197**		401	(400 МГц, DMSO-d_6) δ13,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41-8,31 (m, 2H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,74 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,61-3,46 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,93 (s, 1H), 0,46-0,35 (m, 2H), 0,31-0,19 (m, 2H)
 **245**		443	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44-8,29 (m, 2H), 8,09 (dd, *J*=18,9, 9,2 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,82-3,64 (m, 1H), 3,61-3,47 (m, 1H), 3,39 (s,

			1H), 3,36 (d, *J*=2,6 Гц, 1H), 3,29 (s, 2H), 2,84-2,60 (m, 1H), 2,36-2,06 (m, 1H), 1,90 (dd, *J*=12,5, 6,5 Гц, 1H)
 **182**		443	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,07 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,84-3,66 (m, 1H), 3,63-3,48 (m, 1H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,31 (d, *J*=12,8 Гц, 2H), 2,75 (q, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,15 (dq, *J*=12,9, 6,7 Гц, 1H), 1,91 (dd, *J*=12,7, 6,5 Гц, 1H)
 **246**		433	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (ddd, *J*=16,0, 9,2, 0,8 Гц, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 5,19 (ddq, *J*=56,9, 6,6, 3,3 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H),

			3,78-3,63 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,35 (d, *J*=3,6 Гц, 1H), 2,42-2,26 (m, 3H), 2,15 (ddd, *J*=25,6, 10,4, 5,1 Гц, 3H), 1,81 (d, *J*=12,9 Гц, 1H)
 247		433	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,96 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), δ 5,19 (dtt, *J*=56,9, 6,5, 3,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H) 3,76-3,68 (m, 2H), 3,55 (d, *J*=9,3 Гц, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,42-2,27 (m, 3H), 2,14 (ddd, *J*=16,8, 10,5, 5,0 Гц, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H)

Пример 86. Синтез соединений 183, 186, 187, 191, 201-203, 206-210 и 248-251

Синтез промежуточного соединения B159

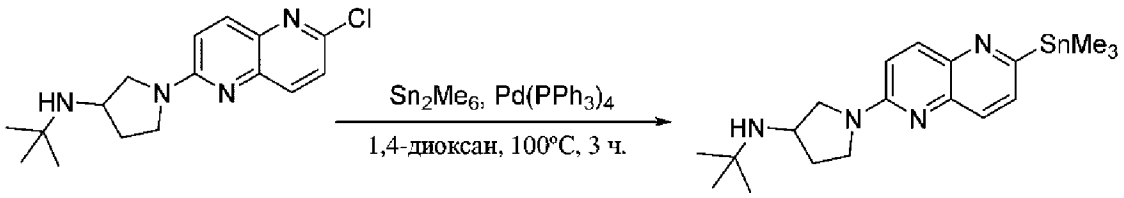


B159

К смеси 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (2 г, 10,049 ммоль, 1 экв.) и N-трет-бутилпирролидин-3-амина (1,43 г, 10,049 ммоль, 1 экв.) в DMSO (20 мл) добавляли DIEA (3,90 г, 30,147 ммоль, 3 экв.). После перемешивали в течение 16 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, затем выливали в ледяную воду и перемешивали в течение 0,5 ч. с образованием осадка. Осажденное твердое вещество

собирали путем фильтрования и промывали водой (3×30 мл) с получением N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (2 г, 65,29%) в виде твердого вещества.

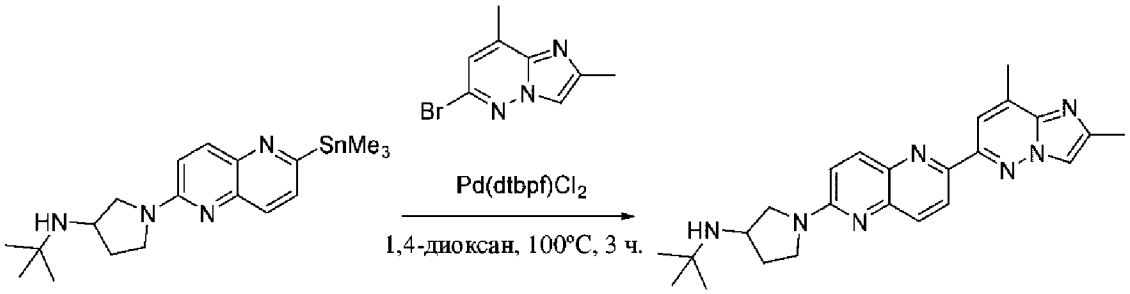
Синтез промежуточного соединения B160



B159 B160

К перемешиваемой смеси N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (1 г, 3,281 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh3)4 (0,38 г, 0,328 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли порциями гексаметилдистаннан (1,61 г, 4,921 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере N_2. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали с помощью KF (1×20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-трет-бутил-1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (2 г, 98,51%) в виде твердого вещества.

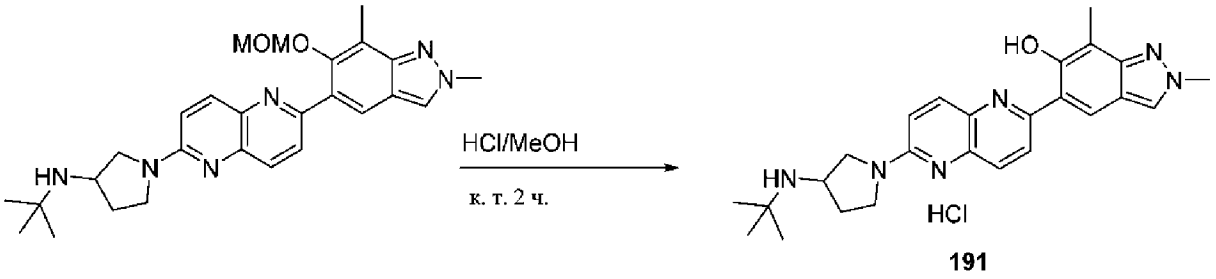
Синтез соединения 186



B160 186

К смеси N-трет-бутил-1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (100 мг, 0,231 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (52,19 мг, 0,231 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (15,05 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 5% до не более 57% ACN за 8 мин.); детектор: УФ) с получением N-трет-бутил-1-(6-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (6,0 мг, 6,25%) в виде твердого вещества.

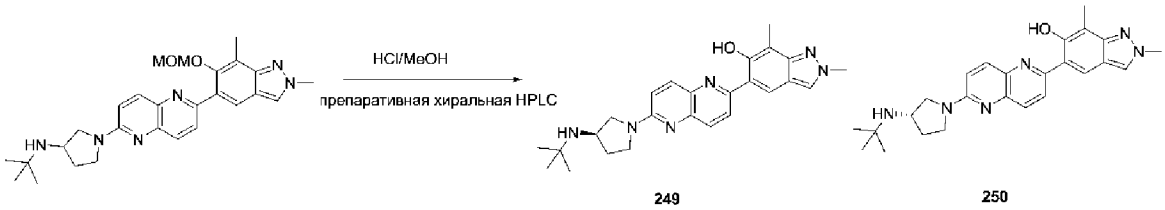
Синтез соединения 191



191

Смесь N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (50 мг, 0,105 ммоль, 1 экв.) и HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1 мл, 32,912 ммоль, 312,41 экв.) в метаноле (1 мл, 24,699 ммоль, 234,45 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 25°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: колонка Xselect CSH C18 OBD, 30*150 мм, 5 мкм, н.; подвижная фаза: вода (0,05% HCl) и ACN (удерживание 3% ACN за 2 мин., до не более 43% за 6 мин.); детектор: УФ) с получением 5-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,7-диметилиндазол-6-ола гидрохлорида (6,5 мг, 13,21%) в виде твердого вещества.

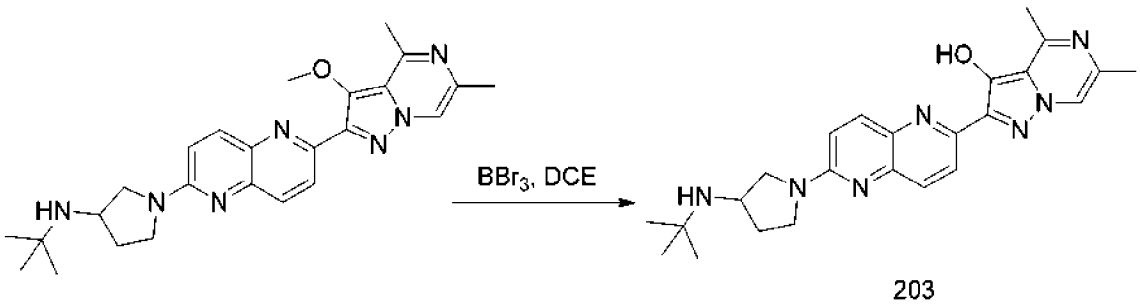
Синтез соединений 249 и 250



249 250

К раствору N-трет-бутил-1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (80 мг, 0,169 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (1 мл, 32,912 ммоль, 195,25 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 15% до не более 80% ACN за 8 мин.)), затем хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза: MtBE (0,1% DEA) и MeOH (удерживание 30% MeOH за 6,5 мин.)) с получением (R)-5-(6-(3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-2,7-диметил-2H-индазол-6-ола (18,0 мг, 24,80%) и (S)-5-(6-(3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-2,7-диметил-2H-индазол-6-ола (12,3 мг, 16,95%) в виде твердых веществ. Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

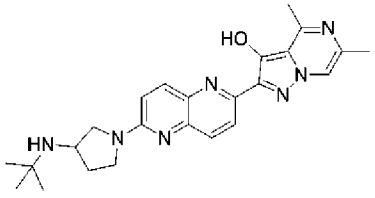
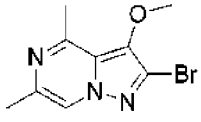
Синтез соединения 203

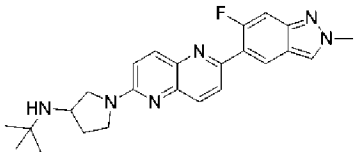
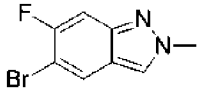
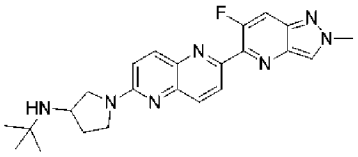
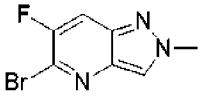
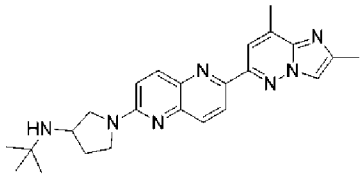
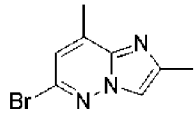


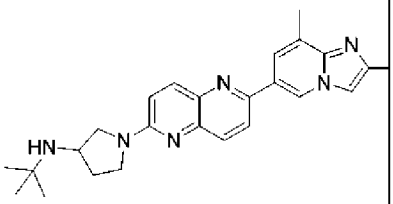
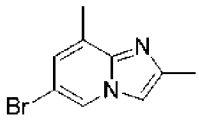
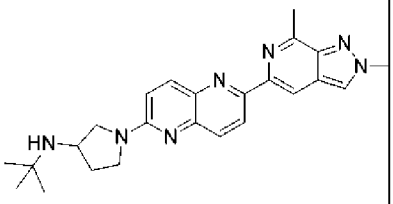
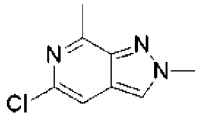
203

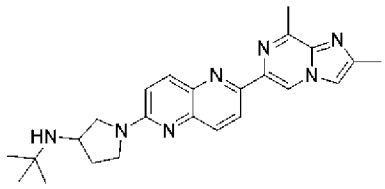
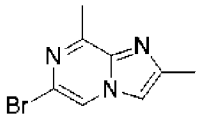
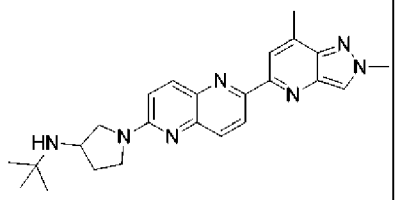
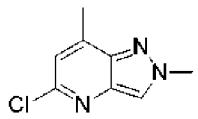
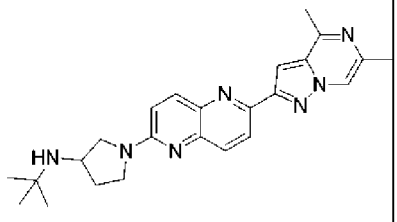
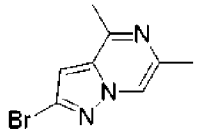
К раствору N-трет-бутил-1-(6-{3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (80 мг, 0,180 ммоль, 1 экв.) в DCE (2 мл, 25,263 ммоль, 140,71 экв.) добавляли BBr_3 (0,5 мл, 5,289 ммоль, 29,46 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили метанолом при 0°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC ((2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN (от 10% до не более 55% ACN за 8 мин.); детектор: УФ) с получением 2-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-3-ола (6,9 мг, 8,91%) в виде твердого вещества.

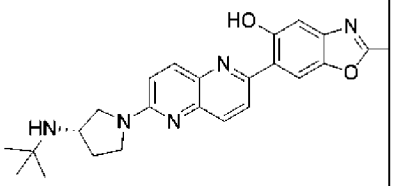
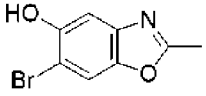
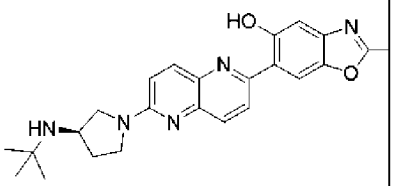
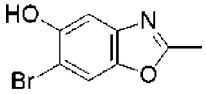
Соединения 183, 186, 187, 191, 201-203, 206-210 и 248-251 получали в соответствии с процедурами, изложенными в данном документе, изложенными в данном примере 85. В приведенной ниже таблице представлены промежуточные соединения, применяемые в этих процедурах, и окончательные данные о характеристиках соединений.

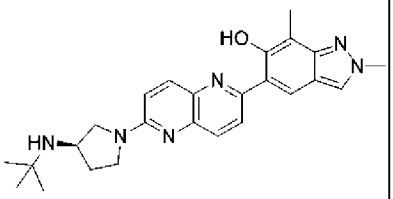
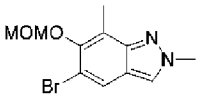
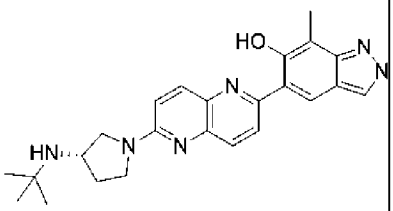
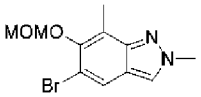
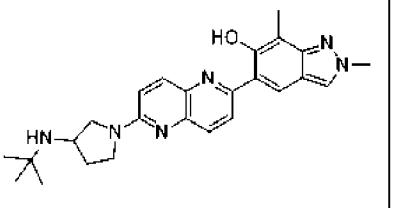
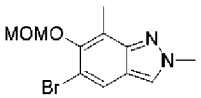
Номер и структура соединения	**Реагент для реакции сочетания**	**LCMS (ESI, *масса/заряд)* $[M+H]^+$**	**^{1}H ЯМР δ**
 203		432	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,91 (s, 1H), 8,29-8,20 (m, 2H), 8,12-8,02 (m, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,50 (dt, *J*=18,0, 10,2 Гц, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,10 (s, 9H)

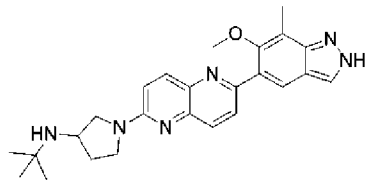
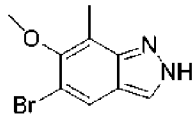
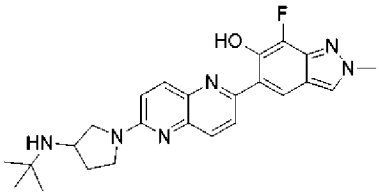
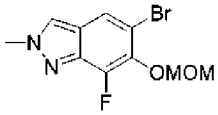
 183		419	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 8,09 (dd, *J*=9,3, 0,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,7, 0,9 Гц, 1H), 7,85 (dd, *J*=8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,48 (d, *J*=12,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,51 (dq, *J*=18,1, 9,0, 8,1 Гц, 2H), 3,19-3,07 (m, 1H), 2,19 (q, *J*=4,4, 3,8 Гц, 1H), 1,96-1,61 (m, 2H), 1,10 (s, 9H)
 207		420	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,19-7,88 (m, 4H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,50 (dd, *J*=17,6, 9,1 Гц, 2H), 3,21-3,08 (m, 1H), 2,18 (q, *J*=8,8, 7,1 Гц, 1H), 1,86-1,63 (m, 2H), 1,10 (s, 9H)
 186		416	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,13 (dd, *J*=9,3, 0,8 Гц, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,16 (dd, *J*=10,5, 7,1 Гц, 1H), 2,65 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 2,43 (d,

			J=0,9 Гц, 3H), 2,20 (td, *J*=11,0, 10,4, 6,4 Гц, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,11 (s, 9H)
 201		415	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,08 (dd, *J*=9,1, 6,7 Гц, 2H), 7,98 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,86 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,75 (d, *J*=1,1 Гц, 1H), 7,12 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (d, *J*=0,9 Гц, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,76 (t, *J*=10,0 Гц, 1H), 1,10 (s, 9H)
 208		416	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63-8,52 (m, 3H), 8,06 (dd, *J*=9,3, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J*=8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,49 (ddd, *J*=17,5, 11,9, 7,6 Гц, 2H), 3,12 (dd, *J*=10,4, 7,2 Гц, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,69 (d, *J*=12,4 Гц, 1H), 1,09 (s, 9H)

 248		416	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, *J*=0,8 Гц, 1H), 8,46 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 8,09-7,97 (m, 3H), 7,13 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,70 (d, *J*=9,9 Гц, 1H), 3,60-3,41 (m, 2H), 3,13 (dd, *J*=10,4, 7,3 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,46-2,38 (m, 3H), 2,18 (q, *J*=4,6, 3,5 Гц, 1H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,09 (s, 9H)
 206		416	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, *J*=8,9 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,12 (dd, *J*=9,3, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (dd, *J*=8,9, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,61-3,43 (m, 2H), 3,15 (d, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,65 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 2H), 1,10 (s, 9H)
 187		416	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (q, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,24 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,08 (dd, *J*=9,3, 0,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,7, 0,8 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=1,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,88 (dd,

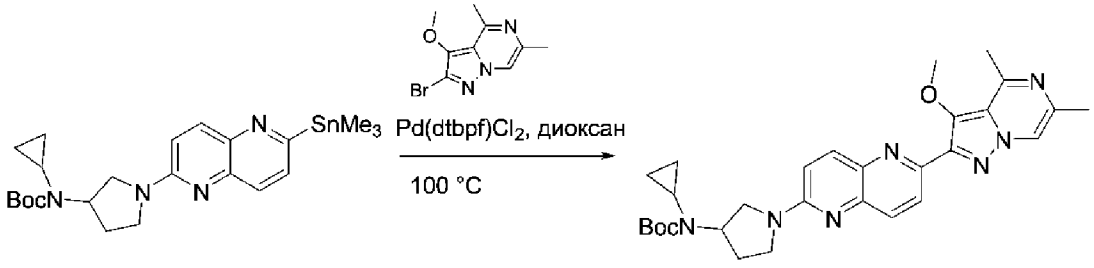
			J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 3,72 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,51 (dt, *J*=10,4, 7,4 Гц, 2H), 3,15 (dd, *J*=10,5, 7,2 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,45 (d, *J*=1,0 Гц, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,77 (dq, *J*=12,0, 8,5 Гц, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,11 (s, 9H)
 209		418	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,52 (s, 1H), 8,48-8,36 (m, 2H), 8,10 (dd, *J*=13,8, 9,2 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,49 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,12 (s, 9H)
 210		418	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,52 (s, 1H), 8,46-8,34 (m, 2H), 8,09 (dd, *J*=12,2, 9,2 Гц, 2H), 7,20-7,06 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,49 (dt, *J*=18,5, 9,0 Гц, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,77 (d, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,10 (s, 9H)

 249		431	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (s, 1H), 8,43-8,34 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,48 (q, *J*=9,3 Гц, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,10 (s, 9H)
 250		431	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (s, 1H), 8,43-8,36 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,05 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,14 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,91 (d, *J*=38,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,61-3,42 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,10 (s, 9H)
 191		431	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,10 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 8,48 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,33 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 4,23-4,16(m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,08 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,74(s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,39 (s,

			3H), 2,34-2,31(m, 1H), 1,40 (s, 9H)
 251		431	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1H), 8,15-8,04 (m, 2H), 8,01-7,86 (m, 3H), 7,10 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,60-3,47 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,18-3,08 (m, 1H), 2,26-2,11 (m, 1H), 1,77 (t, *J*=10,3 Гц, 2H), 1,10 (s, 9H)
 202		435	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,43 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=2,7 Гц, 1H), 8,40 (dd, *J*=5,2, 4,2 Гц, 2H), 8,11 (dd, *J*=18,9, 9,2 Гц, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,59-3,41 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,84-1,67 (m, 1H), 1,10 (s, 9H)

Пример 87. Синтез соединения 252

Синтез промежуточного соединения B161

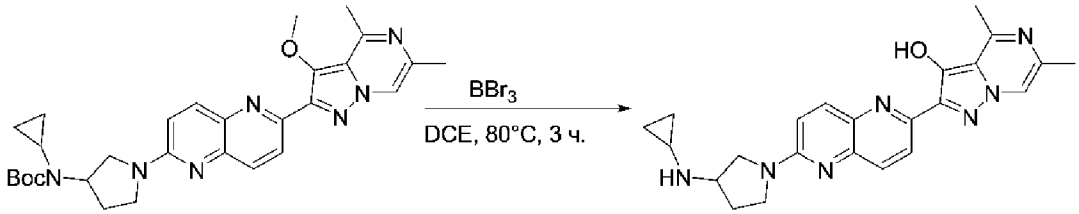


B161

К смеси трет-бутил-циклопропил-(1-(6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразина (49,2 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Pd(DtBPF)Cl_2 (12,5 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали

в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 19) с получением трет-бутил-циклопропил-(1-(6-(3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (60 мг, 58,8%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 252

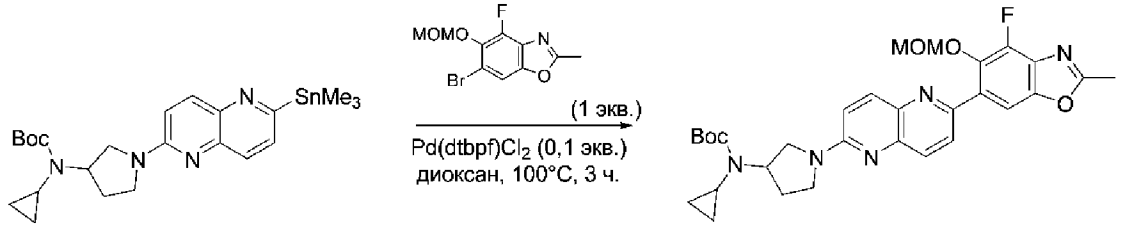


B161 **252**

К раствору трет-бутил-N-циклопропил-N-[1-(6-{3-метокси-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (60 мг, 0,113 ммоль, 1 экв.) в DCE (2 мл) добавляли BBr_3 (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем гасили с помощью MeOH при 0 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 1, градиент 23) с получением 2-{6-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4,6-диметилпиразоло[1,5-a]пиразин-3-ола (3,9 мг, 8,29%) в виде твердого вещества. **LCMS**: (ES, *масса/заряд*): 416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,32-8,19 (m, 2H), 8,13-7,95 (m, 2H), 7,16 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,87-3,62 (m, 2H), 3,61-3,44 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,38-2,28 (m, 3H), 2,12 (dq, *J*=6,7, 3,7 Гц, 2H), 1,92 (s, 1H), 0,45-0,38 (m, 2H), 0,30-0,20 (m, 2H).

Пример 88. Синтез соединений 253 и 254

Синтез промежуточного соединения B162

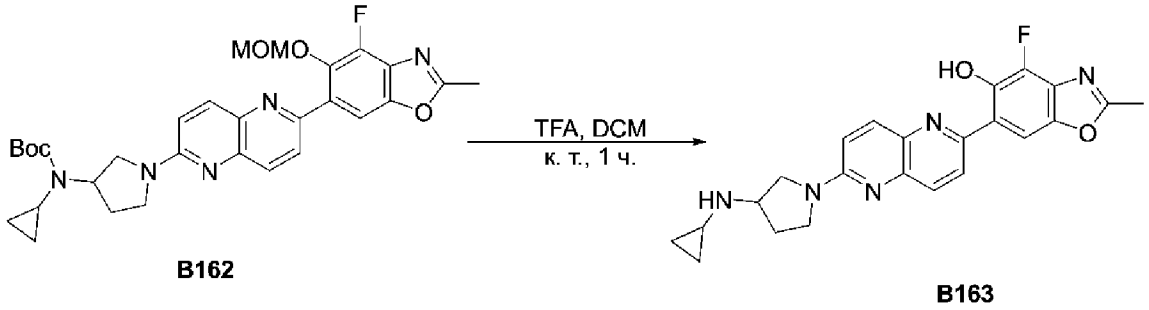


B162

Смесь трет-бутил-N-циклопропил-N-{1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-ил}карбамата (220 мг, 0,425 ммоль, 1 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (28 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (11 мл) перемешивали в течение 30 мин. при 100°C в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли по каплям 6-бром-4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол (123 мг, 0,425 ммоль, 1 экв.) в диоксане (0,7 мл) в течение 2 мин. при 100°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч. при 100°C, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 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 с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (120 мг, 50,06%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):564 $[M+H]^+$.

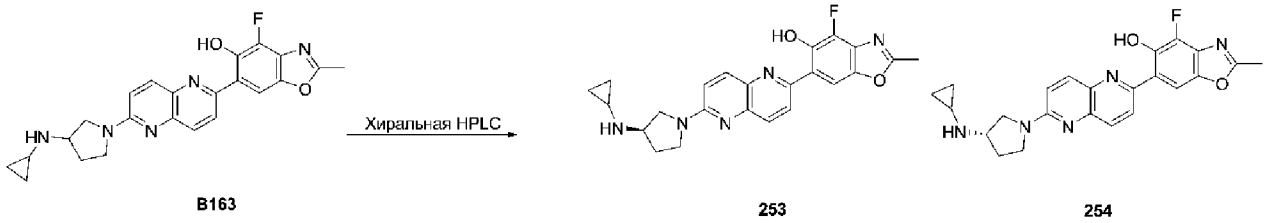
Синтез промежуточного соединения B163



B162 **B163**

Раствор трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (110 мг, 0,195 ммоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: силикагель C18; подвижная фаза: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и ACN, градиент: от 20% до 40% за 30 мин.; детектор: УФ 220 нм) с получением 6-{6-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (70 мг, 85,51%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):420 $[M+H]^+$.

Синтез соединений 253 и 254



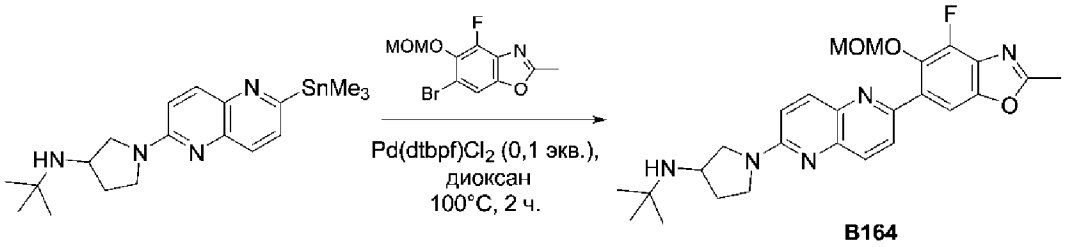
B163 **253** **254**

6-{6-[3-(Циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол (70 мг, 0,167 ммоль, 1 экв.) очищали посредством хиральной препаративной HPLC (условие 1, градиент 11) с получением соединения **253** (первый пик) (14,1 мг) и соединения **254** (второй пик) (16,8 мг) в виде твердых веществ. Соединение **253: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):420 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,08 (s, 1H), 8,44 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,33 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,14 (dd, *J*=20,8, 9,2 Гц, 2H), 7,18 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,76~3,74(m, 1H), 3,67~3,65 (m, 1H), 3,58~3,50 (m, 2H), 3,45~3,40 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 0,47-0,36 (m, 2H), 0,32-0,19 (m, 2H). Соединение **254: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):420 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,07 (s, 1H), 8,44 (dd, *J*=9,2, 1,8

Гц, 1H), 8,32 (d, *J*=2,1 Гц, 1H), 8,16 (dd, *J*=9,3, 1,9 Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,18 (dd, *J*=9,2, 1,6 Гц, 1H), 3,76~3,74 (m, 1H), 3,67~3,65 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,45~3,40 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,17 (dq, *J*=12,5, 6,1, 4,8 Гц, 2H), 1,96 (s, 1H), 0,51-0,38 (m, 2H), 0,35-0,24 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

Пример 89. Синтез соединений 255 и 256

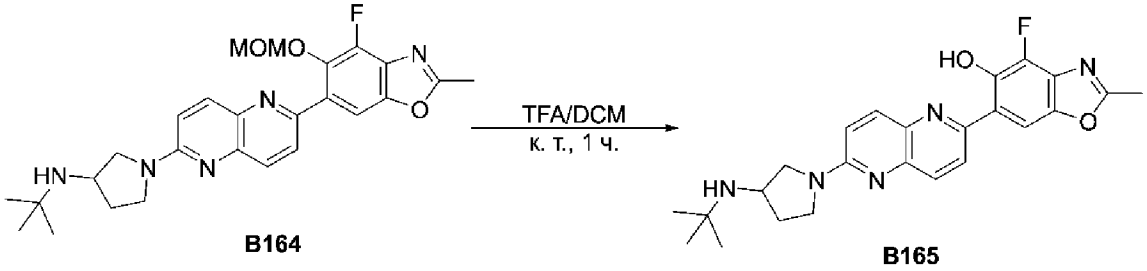
Синтез промежуточного соединения B164



B164

Смесь N-трет-бутил-1-[6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (300 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.), 6-бром-4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазола (201 мг, 0,693 ммоль, 1 экв.) и $Pd(DtBPF)Cl_2$ (45 мг, 0,069 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (3 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением N-трет-бутил-1-{6-[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (120 мг, 36,13%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):480 $[M+H]^+$.

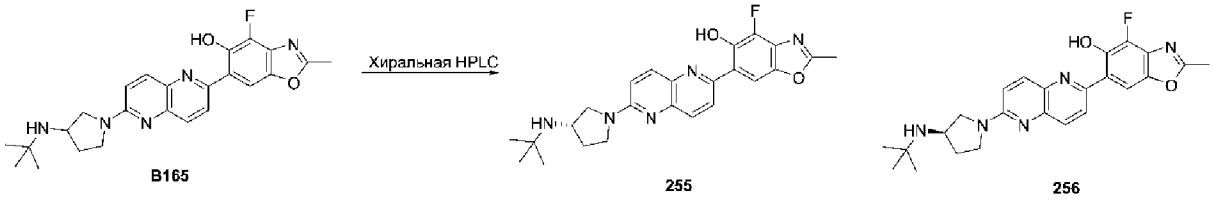
Синтез промежуточного соединения B165



B164 **B165**

Раствор N-трет-бутил-1-{6-[4-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-амина (120 мг, 0,245 ммоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условие 3, градиент 1) с получением 6-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (80 мг, 70,23%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):436 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 255 и 256

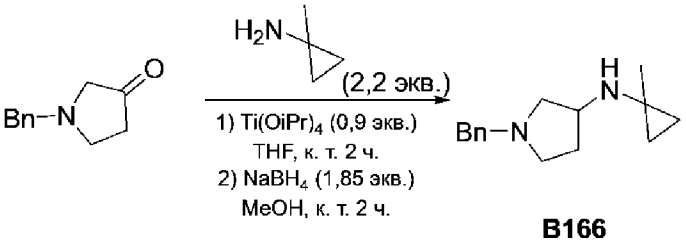


B165 255 256

(6-{6-[3-(трет-Бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол (80 мг, 0,184 ммоль, 1 экв.) очищали посредством хиральной препаративной HPLC (условие 1, градиент 12) с получением соединения **255** (первый пик) и соединения **256** (второй пик) в виде твердых веществ. Соединение **255: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):436 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,06 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 7,17 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,48 (q, *J*=9,1, 8,6 Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,09 (s, 9H). Соединение **256: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):436 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,06 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,31 (d, *J*=1,4 Гц, 1H), 8,18-8,06 (m, 2H), 7,17 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,48 (q, *J*=9,1, 8,6 Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,09 (s, 9H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

Пример 90. Синтез соединений 257 и 258

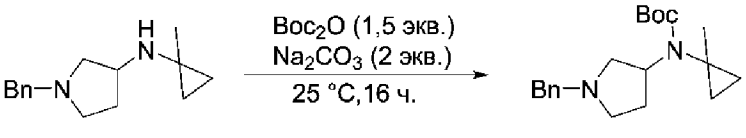
Синтез промежуточного соединения B166



B166

Смесь 1-бензилпирролидин-3-она (800 мг, 4,565 ммоль, 1,00 экв.), 1-метилциклопропан-1-амина (714 мг, 10,043 ммоль, 2,2 экв.) и $Ti(OiPr)_4$ (1,16 г, 4,108 ммоль, 0,9eq) в THF (8 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 25°C в атмосфере N_2. К реакционной смеси добавляли $NaBH_4$ (319 мг, 8,445 ммоль, 1,85 экв.) в течение периода 0,5 ч. при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при 25 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (1×20 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-N-(1-метилциклопропил)пирролидин-3-амина (900 мг, 68,46%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):231 $[M+H]^+$.

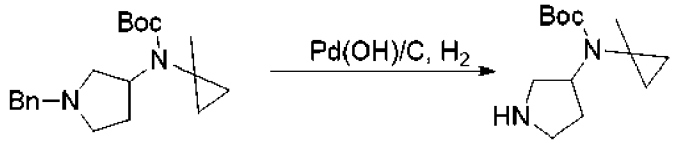
Синтез промежуточного соединения B167



B166 **B167**

К перемешиваемой смеси 1-бензил-N-(1-метилциклопропил)пирролидин-3-амина (800 мг, 3,473 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (736 мг, 6,946 ммоль, 2 экв.) в THF (20 мл) добавляли порциями $(Boc)_2O$ (11,4 г, 5,210 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 25°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (1×10 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью воды (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаточный продукт очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: PE/EA (1/3), с получением трет-бутил-N-(1-бензилпирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (480 мг, 33,46%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):331 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B168



B167 **B168**

К раствору трет-бутил-N-(1-бензилпирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (500 мг, 1,513 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2/C$ (10%, 50 мг) в резервуаре для работы под давлением. Реакционную смесь гидрогенизировали в течение 24 ч. при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 30 фунт/кв. дюйм, затем фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (320 мг, 88,00%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):241 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B169

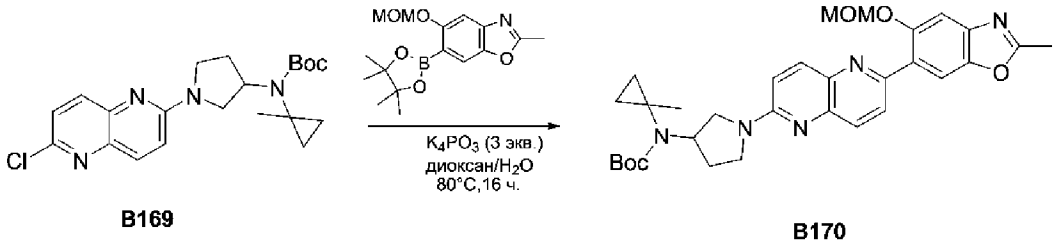


B168 **B169**

Раствор трет-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (1 г, 4,161 ммоль, 1 экв.), 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (0,50 г, 2,497 ммоль, 0,6 экв.) и Cs_2CO_3 (4,07 г, 12,483 ммоль, 3 экв.) в DMSO (10 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×50 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 с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-

нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-(1-метилциклопропил)карбамата (762 мг, 45,45%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):403 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B170



B169 **B170**

Смесь трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-(1-метилциклопропил)карбамата (250 мг, 0,620 ммоль, 1 экв.), 5-(метоксиметокси)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (198 мг, 0,620 ммоль, 1 экв.), $Pd(DtBPF)Cl_2$ (40 мг, 0,062 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (263 мг, 1,240 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:5) с получением трет-бутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (150 мг, 42,33%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):560 $[M+H]^+$.

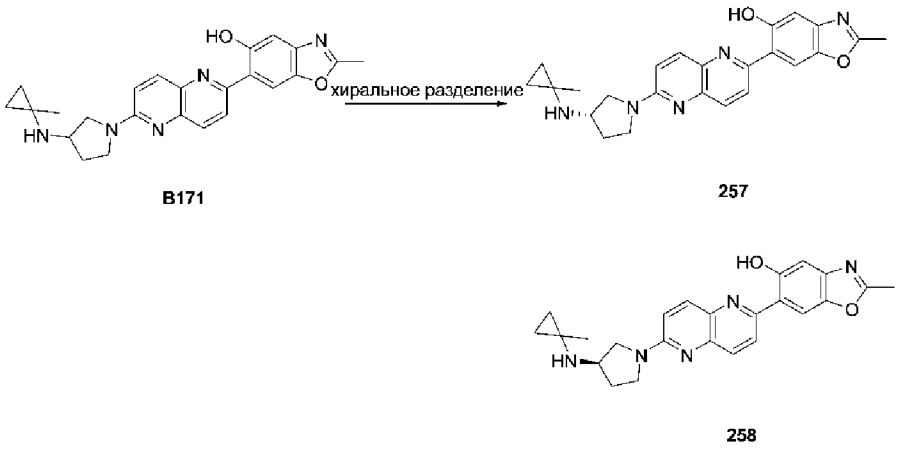
Синтез промежуточного соединения B171



B170 **B171**

Раствор трет-бутил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)-N-(1-метилциклопропил)карбамата (150 мг, 0,268 ммоль, 1 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали в течение 0,5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условие 3, градиент 2) с получением 2-метил-6-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-ола (50 мг, 44,90%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):416 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 257 и 258

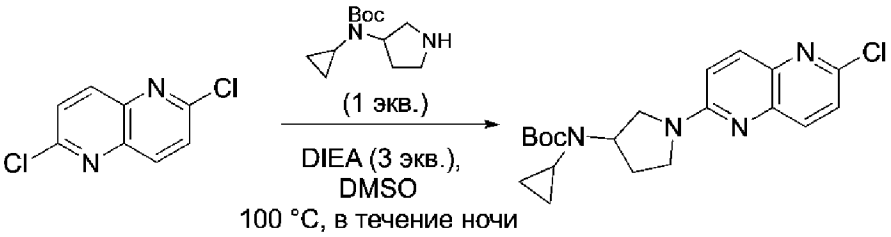


B171 **257** **258**

2-Метил-6-(6-{3-[(1-метилциклопропил)амино]пирролидин-1-ил}-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3-бензоксазол-5-ол очищали посредством препаративной хиральной HPLC (условие 1, градиент 13) с получением соединения **257** (первый пик) (13,9 мг) и соединения **258** (второй пик) (4,5 мг) в виде твердых веществ. Соединение **257: LCMS** (ES, *масса/заряд*):416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,42 (t, *J*=4,6 Гц, 2H), 8,10 (dd, *J*=12,8, 9,2 Гц, 2H), 7,18-7,09 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,53 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,32-3,34(m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 (dd, *J*=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,53-0,45 (m, 2H), 0,35-0,30 (s, 2H). Соединение **258: LCMS** (ES, *масса/заряд*):416 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,42 (t, *J*=4,6 Гц, 2H), 8,10 (dd, *J*=12,8, 9,2 Гц, 2H), 7,18-7,09 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,53 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,32-3,34(m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,13 (dd, *J*=12,1, 6,3 Гц, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,53-0,45 (m, 2H), 0,35-0,30 (s, 2H). Абсолютная стереохимия соединения задана произвольно.

Пример 91. Синтез соединений 211 и 212

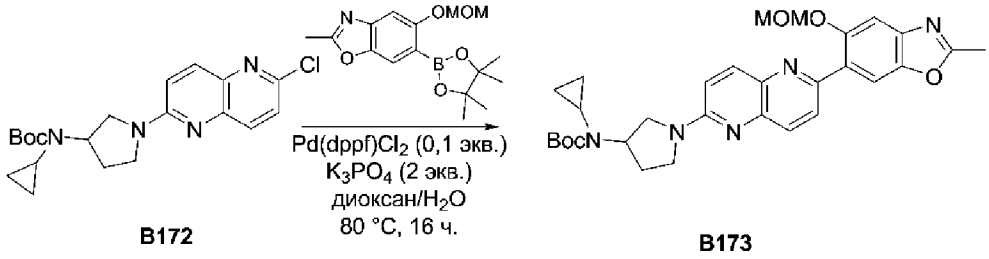
Синтез промежуточного соединения B172



B172

Раствор 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (500 мг, 2,512 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (974 мг, 7,536 ммоль, 3 экв.) в DMSO (10 мл) перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 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 с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-циклопропилкарбамата (700 мг, 71,65%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*):389 $[M+H]^+$.

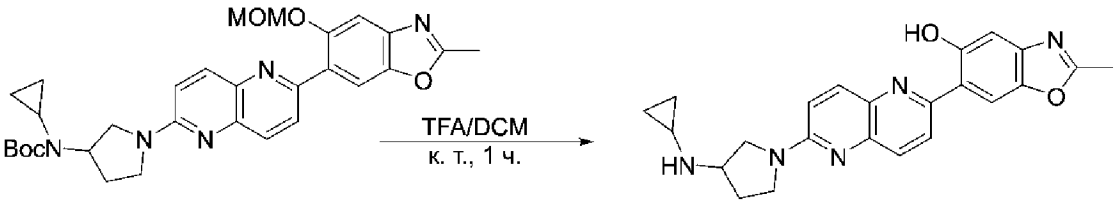
Синтез промежуточного соединения B173



B172 **B173**

Раствор трет-бутил-N-[1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-N-циклопропилкарбамата (200 мг, 0,514 ммоль, 1,00 экв.), 5-(метоксиметокси)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (246 мг, 0,771 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (42 мг, 0,051 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (218 мг, 1,028 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 16 ч. при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (120 мг, 42,76%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 546 $[M+H]^+$.

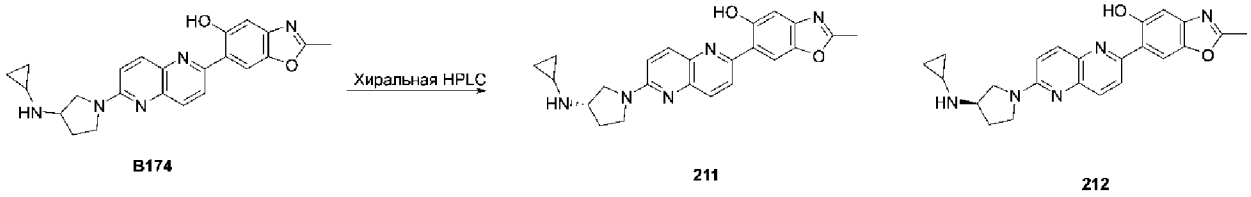
Синтез промежуточного соединения B174



B173 **B174**

Раствор трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[5-(метоксиметокси)-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (120 мг, 0,220 ммоль, 1,00 экв.) в TFA (1 мл) и DCM (3 мл) перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условие 3, градиент 1) с получением 6-{6-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (75 мг, 84,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 402 $[M+H]^+$.

Синтез соединений 211 и 212

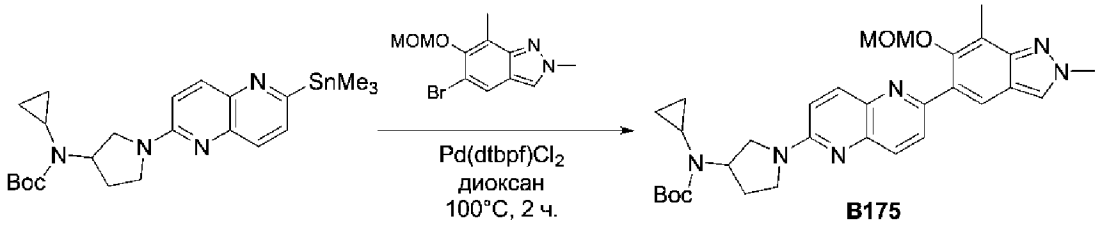


B174 **211** **212**

6-{6-[3-(Циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ол (75 мг, 0,187 ммоль, 1 экв.) очищали посредством хиральной препаративной HPLC (условие 1, градиент 2) до получения соединения **211** (первый пик) и соединения **212** (второй пик) в виде твердых веществ. Соединение **211: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,10 (dd, *J*=14,2, 9,2 Гц, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 3,75 (dd, *J*=10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,52 (p, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 0,49-0,36 (m, 2H), 0,33-0,20 (m, *J*=6,5, 6,1 Гц, 2H). Соединение **212: LCMS**: (ES, *масса/заряд*):402 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,53 (s, 1H), 8,45-8,38 (m, 2H), 8,10 (dd, *J*=14,2, 9,2 Гц, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 3,75 (dd, *J*=10,7, 5,8 Гц, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,52 (p, *J*=5,8 Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,21-2,08 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 0,49-0,36 (m, 2H), 0,33-0,20 (m, *J*=6,5, 6,1 Гц, 2H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

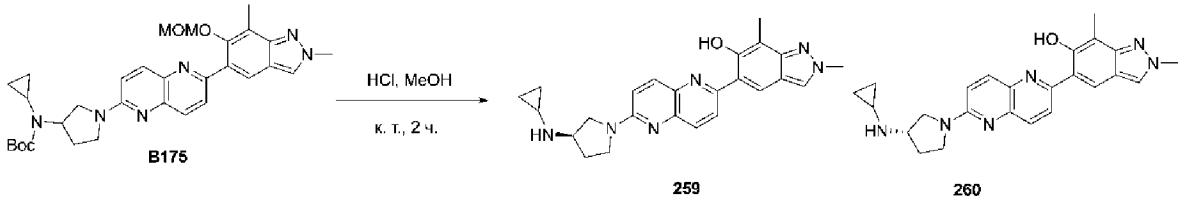
Пример 92. Синтез соединений 259 и 260

Синтез промежуточного соединения B175



К смеси трет-бутил-циклопропил(1-(6-(триметилстаннил)-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) и 5-бром-6-(метоксиметокси)-2,7-диметил-2H-индазола (53,9 мг, 0,19 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (12,5 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 3, градиент 19) с получением трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (70 мг, 65,4%) в виде твердого вещества.

Синтез соединения 259 и 260

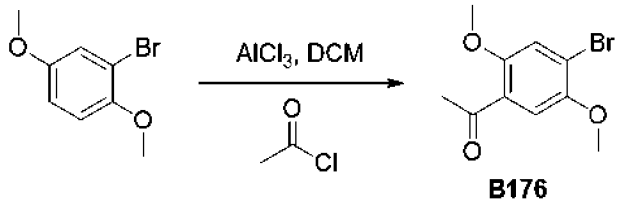


К раствору трет-бутил-N-циклопропил-N-(1-{6-[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}пирролидин-3-ил)карбамата (70 мг, 0,125 ммоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (4 M, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 25°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хиральной препаративной HPLC (условие 1, градиент 21), затем хиральной

препаративной HPLC (условие 1, градиент 5) с получением 5-{6-[(3R)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,7-диметилиндазол-6-ола (11,8 мг, 22,72%) и 5-{6-[(3S)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2,7-диметилиндазол-6-ола (13,5 мг, 25,99%) в виде твердых веществ. Соединение **259: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=10,7, 5,9 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (q, *J*=6,3 Гц, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 0,42 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 0,36-0,19 (m, 2H). Соединение **260: LCMS** (ES, *масса/заряд*): 415 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР**: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 14,33 (s, 1H), 8,44-8,37 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,06 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,75 (dd, *J*=10,7, 5,9 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (q, *J*=6,3 Гц, 2H), 1,97-1,85 (m, 1H), 0,42 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 0,36-0,19 (m, 2H). Абсолютная стереохимия соединений задана произвольно.

Пример 93. Синтез соединения 174

Синтез промежуточного соединения B176



B176

К перемешиваемой смеси 2-бром-1,4-диметоксибензола (10 г, 46,070 ммоль, 1,00 экв.) и ацетилхлорида (3,98 г, 50,677 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (100 мл, 1573,005 ммоль, 34,14 экв.) добавляли порциями $AlCl_3$ (6,76 г, 50,677 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили смесью лед/концентрированная HCl 1:10 вес/вес, затем экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-бром-2,5-диметоксифенил)этанона (10 г, 83,78%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 259 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B177

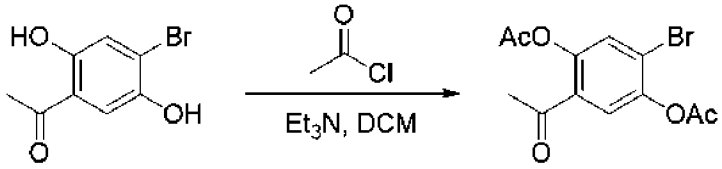


B176 **B177**

К перемешиваемому раствору 1-(4-бром-2,5-диметоксифенил)этанона (8,2 г, 31,648 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (82 мл, 1289,864 ммоль, 40,76 экв.) добавляли по каплям BBr_3 (39,64 г, 158,240 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 дня при комнатной температуре, затем по каплям гасили метанолом (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-бром-2,5-

дигидроксифенил)этанона (7,1 г, 97,10%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 231 $[M+H]^+$.

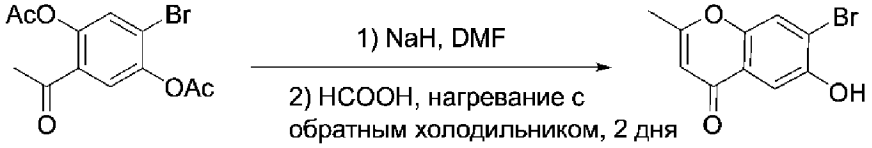
Синтез промежуточного соединения B178



B177 **B178**

К перемешиваемой смеси 1-(4-бром-2,5-дигидроксифенил)этанона (7 г, 30,297 ммоль, 1,00 экв.) и ацетилхлорида (13,76 г, 175,287 ммоль, 5,79 экв.) в DCM (70 мл) добавляли по каплям Et_3N (8,31 г, 82,123 ммоль, 2,71 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью (PE/EA 5:1) с получением 5-ацетил-4-(ацетилокси)-2-бромфенилацетата (5,4 г, 55,43%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 315 $[M+H]^+$.

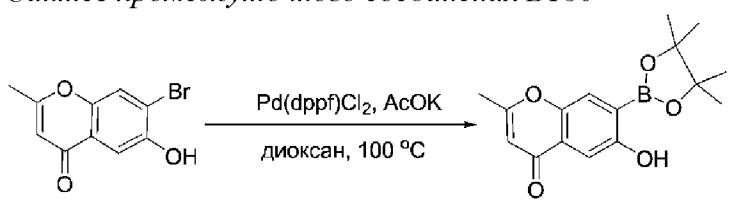
Синтез промежуточного соединения B179



B178 **B179**

К раствору 5-ацетил-4-(ацетилокси)-2-бромфенилацетата (4,5 г, 14,280 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (27 мл, 348,887 ммоль, 24,43 экв.) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 628,27 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой и водой (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли HCOOH (45 мл, 1192,820 ммоль, 83,53 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 100°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью силикагеля (PE/EA 5:1) с получением 7-бром-6-гидрокси-2-метилхромен-4-она (1,54 г, 42,28%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 255 $[M+H]^+$.

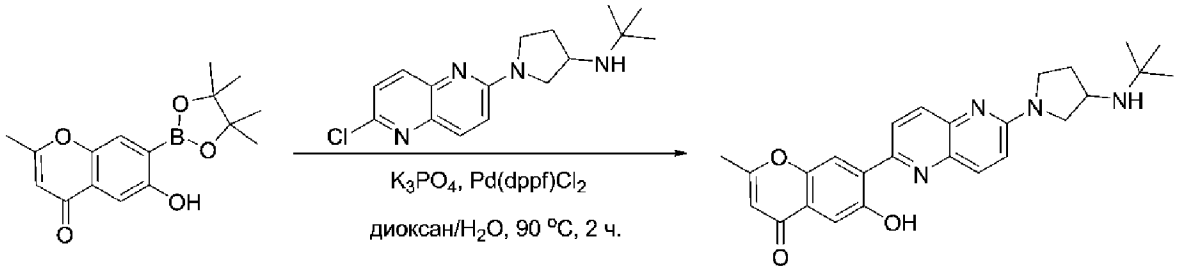
Синтез промежуточного соединения B180



B179 **B180**

К смеси 7-бром-6-гидрокси-2-метилхромен-4-она (200 мг, 0,784 ммоль, 1,00 экв.) и AcOK (153,91 мг, 1,568 ммоль, 2 экв.) в диоксане (2 мл, 23,608 ммоль, 30,11 экв.) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (57,37 мг, 0,078 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 303 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 174



B180 **174**

К смеси промежуточного соединения B180 и N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (121,07 мг, 0,397 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл, 11,102 ммоль, 33,54 экв.) добавляли K_3PO_4 (210,77 мг, 0,993 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (24,22 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 90°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии с обращенной фазой (условие 4, градиент 1) с получением 6-гидрокси-7-{6-[3-(изопропиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метилхромен-4-она (18,5 мг, 12,98%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 445$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,75 (s, 2H), 8,56 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,19 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,08 (dd, J=11,6, 6,8 Гц, 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,74 (dd, J=11,5, 5,6 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=10,5, 7,4 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (dq, J=14,6, 7,5 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H).

Пример 94. Синтез соединения 190

Синтез соединения 190



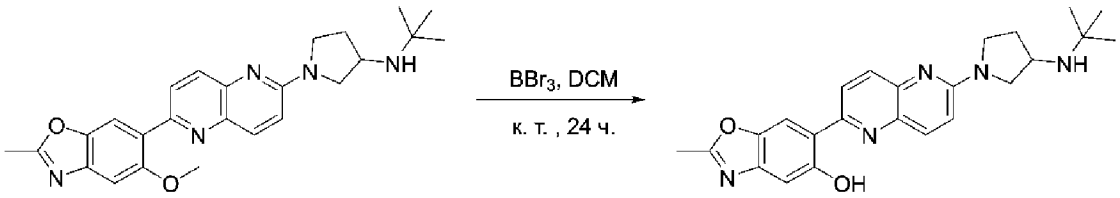
176 **190**

К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-1-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (70,0 мг, 0,156 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,4 мл) добавляли по каплям BBr_3 (293,8 мг, 1,170 ммоль, 7,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

посредством препаративной HPLC (условие 5, градиент 1) с получением 6-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензотиазол-5-ола; трифторуксусной кислоты (15,2 мг, 22,42%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 434. 2[M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,46 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 8,27 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,18 (d, *J*=9,1 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,07 (dd, *J*=11,5, 6,7 Гц, 1H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,64 (q, *J*=7,8 Гц, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,51 (p, *J*=1,9 Гц, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Пример 95. Синтез соединения 175

Синтез соединения 175

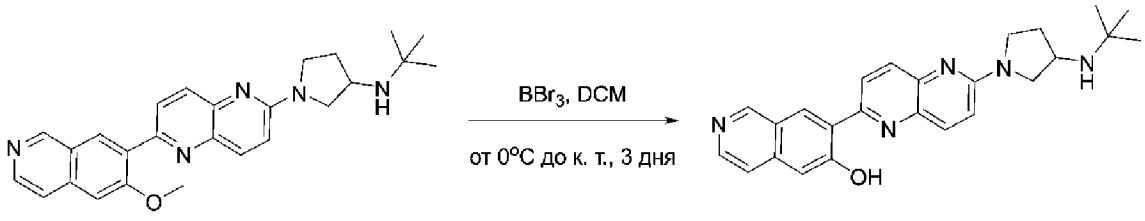


177 **175**

N-трет-Бутил-1-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амин (70,0 мг, 0,162 ммоль, 1,0 экв.), DCM (2 мл) и трибромид бора (325,1 мг, 1,296 ммоль, 8,0 экв.) объединяли при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 1) с получением 6-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-2-метил-1,3-бензоксазол-5-ола (11,4 мг, 16,70%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 418 [M+H]$^+$. **^{1}H ЯМР** (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 14,54 (s, 1H),δ 8,43 (t, *J*=4,7 Гц, 2H), 8,11 (t, *J*=9,4 Гц, 2H), 7,21-7,09 (m, 2H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,53-3,51 (m, 2H), 3,15 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,17-2,16 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Пример 96. Синтез соединения 166

Синтез соединения 166



161 **166**

К перемешиваемому раствору N-трет-бутил-1-[6-(6-метоксиизохинолин-7-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (50 мг, 0,117 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (0,5 мл, 7,865 ммоль, 67,25 экв.) добавляли по каплям BBr_3 (146,49 мг, 0,585 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. Полученную смесь гасили метанолом, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7,

градиент 1) с получением 7-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}изохинолин-6-ола (18,7 мг, 30,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 414 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,61 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,51 (dd, J=17,4, 7,9 Гц, 2H), 8,31 (dd, J=15,1, 9,2 Гц, 2H), 8,18 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J=9,4 Гц, 1H), 4,24-4,05 (m, 2H), 3,89-3,72 (m, 2H), 3,65 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,29 (dd, J=13,2, 7,3 Гц, 1H), 1,40 (s, 9H).

Пример 97. Синтез соединения 167

Синтез соединения 167

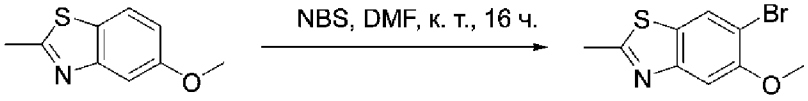


168 **167**

К перемешиваемому раствору 7-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-6-метокси-3-метилхиназолин-4-она (70 мг, 0,153 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (0,7 мл, 11,011 ммоль, 72,13 экв.) добавляли по каплям BBr_3 (191,21 мг, 0,765 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре, затем гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 7, градиент 2) с получением 7-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-6-гидрокси-3-метилхиназолин-4-она (20,3 мг, 23,81%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 455 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,70-8,55 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,74 (dd, J=11,7, 5,5 Гц, 1H), 2,24 (dd, J=13,3, 7,3 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (s, 1H).

Пример 99. Синтез соединения 176

Синтез промежуточного соединения B184

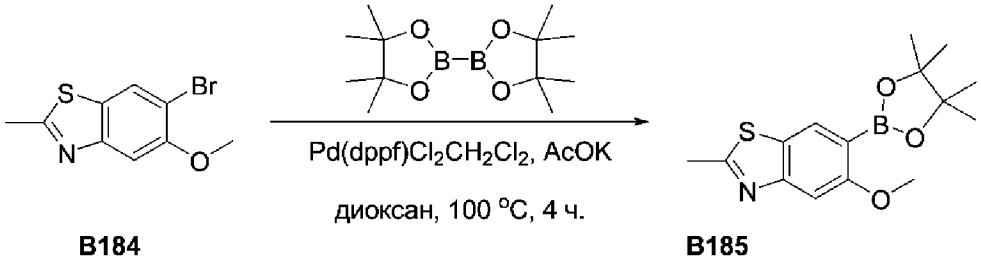


B184

К перемешиваемому раствору 5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазола (1,00 г, 5,579 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,09 г, 6,137 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре, затем разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA

(3/1) с получением 6-бром-5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазола (110 мг, 6,94%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 258,0 $[M+H]^+$.

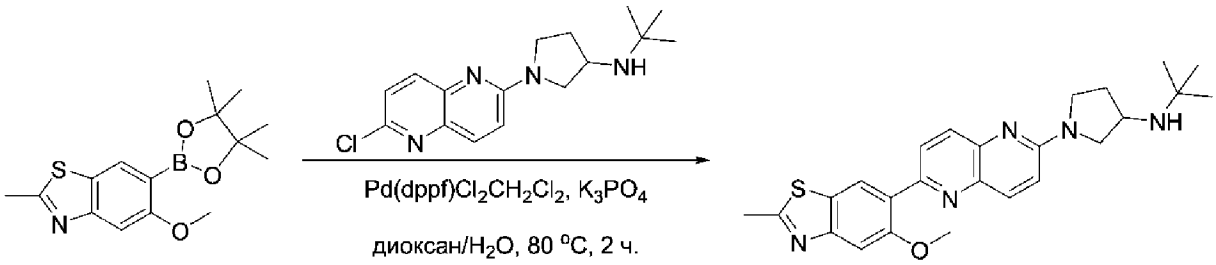
Синтез промежуточного соединения B185



B184 **B185**

К перемешиваемой смеси 6-бром-5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазола (110,0 мг, 0,426 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (162,3 мг, 0,639 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2,8 мл) добавляли AcOK (83,7 мг, 0,852 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (34,7 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при 100°C в атмосфере N_2, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1/1) с получением 5-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (140,0 мг, 92,57%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 306,2$[M+H]^+$.

Синтез соединения 176



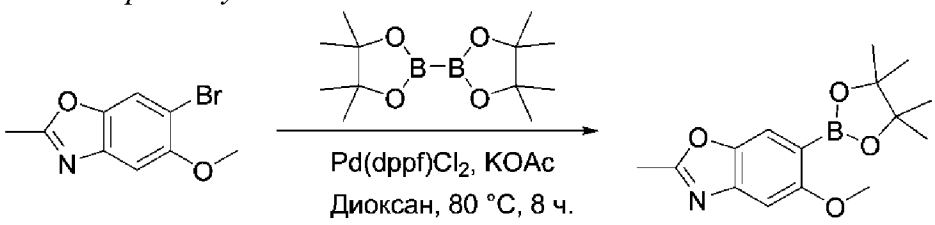
B185 **176**

К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазола (130,0 мг, 0,426 ммоль, 1,0 экв.) и N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (129,8 мг, 0,426 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли K_3PO_4 (271,2 мг, 1,278 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (34,7 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 80°C в атмосфере N_2, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (10/1), затем посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 2) с получением N-трет-бутил-1-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (7,1 мг) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 448,2 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,07 (d, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,98 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,92 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,11 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,30-2,88 (m, 1H), 3,15-3,14 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,21-2,20 (m, 1H), 1,78-

1,76 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

Пример 100. Синтез соединения 177

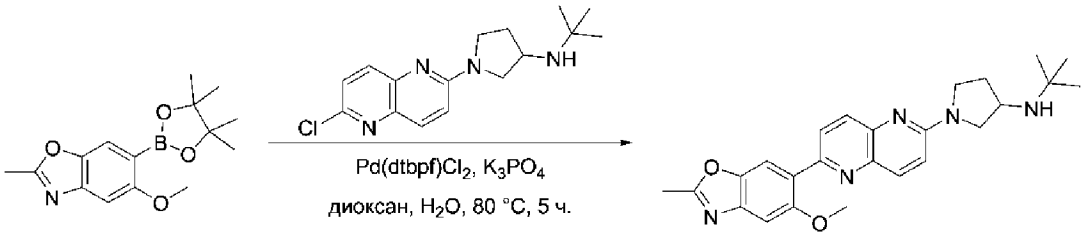
Синтез промежуточного соединения B186



B186

Смесь 6-бром-5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазола (200 мг, 0,826 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (251,7 мг, 0,991 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (162,17 мг, 1,652 ммоль, 2,0 экв.), диоксана (5 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (60,4 мг, 0,083 ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в течение 8 ч. при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 5-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (255 мг, 96,07%) в виде масла. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 290 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 177

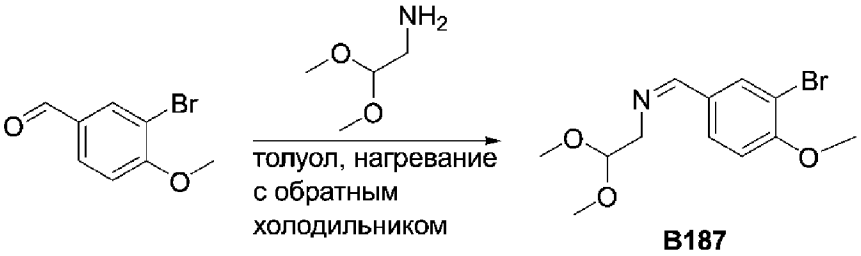


B186 **177**

К смеси 5-метокси-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензоксазола (100 мг, 0,346 ммоль, 1,0 экв.) и N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (115,9 мг, 0,381 ммоль, 1,1 экв.) в воде (0,6 мл) и диоксане (3,0 мл) добавляли (фосфоперокси)калий; дикалий (146,8 мг, 0,692 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dtbpf)Cl_2$ (45,1 мг, 0,069 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH_2Cl_2/MeOH (10:1) с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 3) с получением N-трет-бутил-1-[6-(5-метокси-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 432 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (300 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,07 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,91 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,72-3,71 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,18-2,17 (m, 1H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Пример 101. Синтез соединения 161

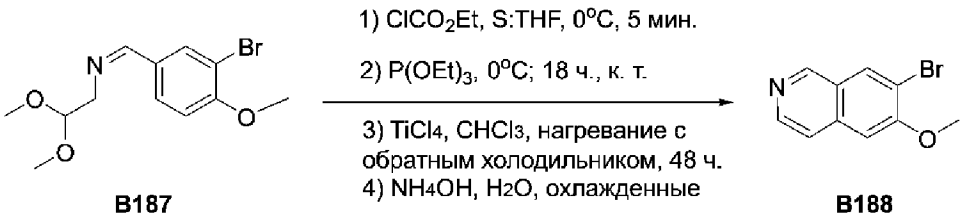
Синтез промежуточного соединения B187



B187

Смесь 3-бром-4-метоксибензальдегида (5 г, 23,251 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметоксиэтанамина (3,67 г, 34,877 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (50 мл, 469,945 ммоль, 20,21 экв.) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 302 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B188



B187 **B188**

К перемешиваемому раствору (Z)-[(3-бром-4-метоксифенил)метилиден](2,2-диметоксиэтил)амина (9 г, 29,785 ммоль, 1,00 экв.) в THF (50 мл) добавляли по каплям этилхлорформиат (3,23 г, 29,785 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли по каплям триэтилфосфит (5,94 г, 35,742 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при комнатной температуре. Растворители удаляли *in vacuo* и избыточный реагент удаляли путем образования азеотропной смеси с толуолом (50 мл) и концентрирования полученной смеси при пониженном давлении с получением остатка. Остаток объединяли с тетрахлоридом титана (22,60 г, 119,140 ммоль, 4,0 экв.) и $CHCl_3$ (50 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч, затем выливали на лед и доводили до pH 9 с применением водного аммиака. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-6-метоксиизохинолина (3 г, 42,31%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 238 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B189

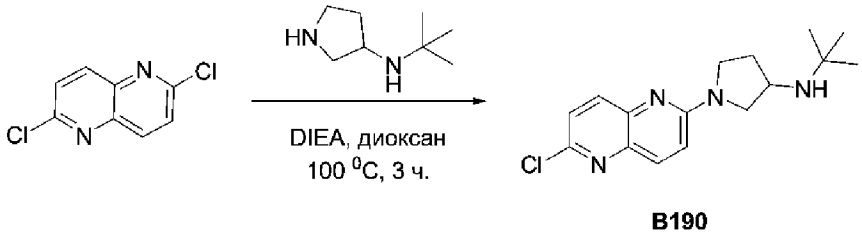


B188 **B189**

К смеси 7-бром-6-метоксиизохинолина (200 мг, 0,840 ммоль, 1,00 экв.) и

бис(пинаколато)дибора (319,98 мг, 1,260 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (4 мл, 47,216 ммоль, 56,21 экв.) добавляли AcOK (82,44 мг, 0,840 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (61,47 мг, 0,084 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 286$[M+H]^+$.

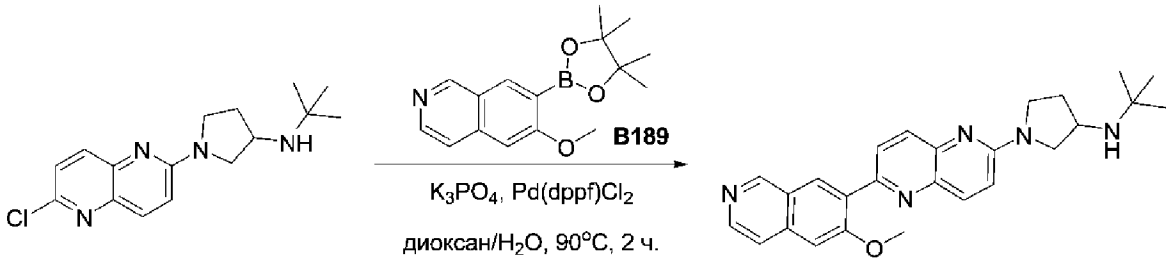
Синтез промежуточного соединения B190



B190

К перемешиваемой смеси N-трет-бутилпирролидин-3-амина (0,71 г, 5,024 ммоль, 1,0 экв.) и 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина (1 г, 5,024 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли DIEA (0,78 г, 6,029 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью DCM/MeOH (1/20) с получением N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (550 мг, 35,91%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 305,2$[M+H]^+$.

Синтез соединения 161



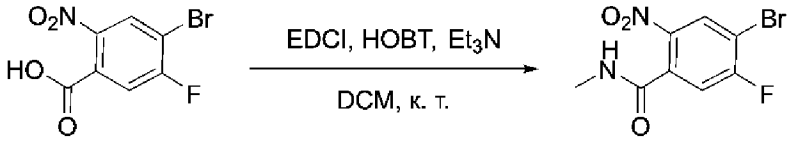
B190 **161**

К смеси 6-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина (200 мг, 0,701 ммоль, 1,00 экв.) и N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (213,80 мг, 0,701 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл, 34,050 ммоль, 48,55 экв.) и воде (0,6 мл, 33,305 ммоль, 47,48 экв.) добавляли K_3PO_4 (446,64 мг, 2,103 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (45,71 мг, 0,070 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 90°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 4) с получением N-трет-бутил-1-[6-(6-метоксиизохинолин-7-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил]пирролидин-3-амина (77 мг, 25,68%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 428$[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,48-8,42 (m, 2H), 8,13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,78 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,50 (td, J=11,5, 9,9, 6,1 Гц, 2H), 3,19-3,10 (m, 1H),

2,18 (s, 1H), 1,76 (dd, J=22,9, 12,4 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,10 (s, 9H).

Пример 102. Синтез соединения 168

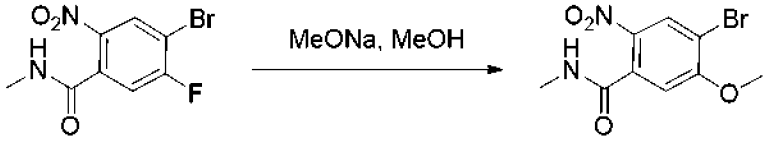
Синтез промежуточного соединения B191



B191

К перемешиваемой смеси 4-бром-5-фтор-2-нитробензойной кислоты (10 г, 37,878 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (100 мл, 1573,005 ммоль, 41,53 экв.) добавляли Et_3N (11,50 г, 113,634 ммоль, 3 экв.), HOBT (7,68 г, 56,817 ммоль, 1,5 экв.) и EDCI (8,71 г, 45,454 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь промывали водой (2×100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:2) с получением 4-бром-5-фтор-N-метил-2-нитробензамида (4,7 г, 44,79%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 277 $[M+H]^+$.

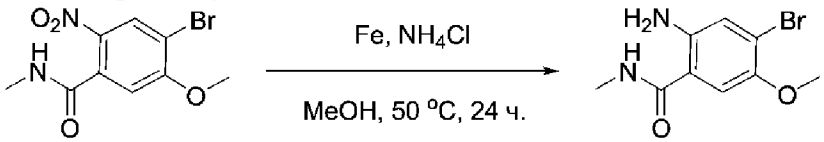
Синтез промежуточного соединения B192



B191 **B192**

К перемешиваемому раствору 4-бром-5-фтор-N-метил-2-нитробензамида (4,6 г, 16,604 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (46,00 мл, 1136,212 ммоль, 68,43 экв.) добавляли MeONa (2690,96 мг, 49,812 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением осадка. Осажденное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой и петролейным эфиром. Твердое вещество высушивали с получением 4-бром-5-метокси-N-метил-2-нитробензамида (4,4 г, 91,6%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 289,0 $[M+H]^+$.

Синтез промежуточного соединения B193

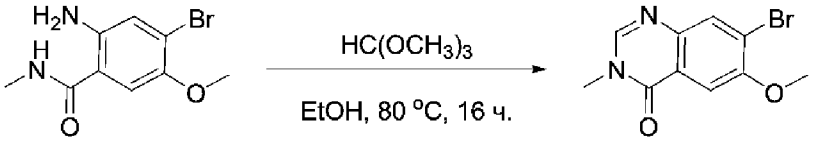


B192 B193

К перемешиваемой смеси 4-бром-5-метокси-N-метил-2-нитробензамида (4,3 г, 14,875 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4Cl (7,96 г, 148,750 ммоль, 10,00 экв.) в метаноле (83,90 мл, 2072,385 ммоль, 139,32 экв.) добавляли Fe (8,31 г, 148,750 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной

температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч. при 50°C, затем фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением 2-амино-4-бром-5-метокси-N-метилбензамида (3,2 г, 83,03%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 259,1 $[M+H]^+$.

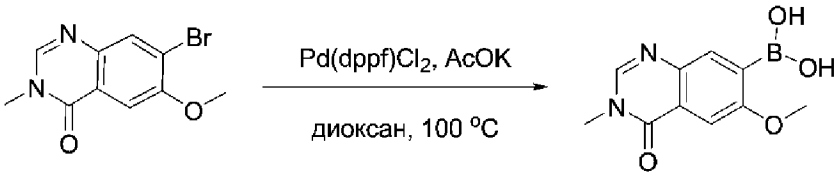
Синтез промежуточного соединения B194



B193 **B194**

К перемешиваемой смеси 2-амино-4-бром-5-метокси-N-метилбензамида (3000 мг, 11,578 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (30,00 мл, 516,379 ммоль, 44,60 экв.) добавляли триметилортоформиат (14744,55 мг, 138,936 ммоль, 12 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 80°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 7-бром-6-метокси-3-метилхиназолин-4-она (2,5 г, 80,24%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 269,0 $[M+H]^+$.

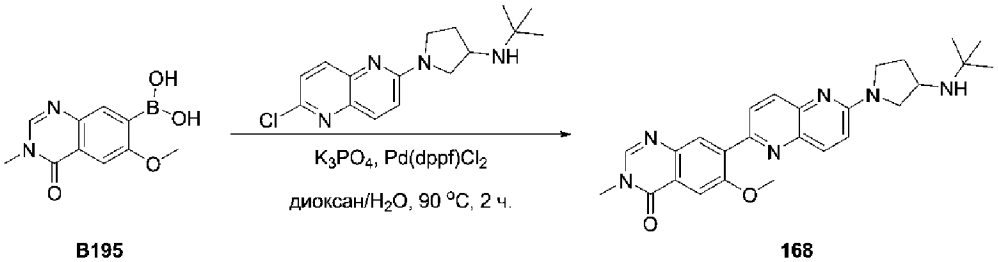
Синтез промежуточного соединения B195



B194 **B195**

К смеси 7-бром-6-метокси-3-метилхиназолин-4-она (100 мг, 0,372 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (141,55 мг, 0,558 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл, 11,804 ммоль, 31,76 экв.) добавляли AcOK (109,41 мг, 1,116 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (27,19 мг, 0,037 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 235,1 $[M+H]^+$.

Синтез соединения 168



B195 **168**

К смеси 6-метокси-3-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)хиназолин-4-она (100 мг, 0,316 ммоль, 1,00 экв.) и N-трет-бутил-1-(6-хлор-1,5-нафтиридин-2-ил)пирролидин-3-амина (96,41 мг, 0,316 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,5 мл, 17,706 ммоль, 55,98 экв.) и воде (0,3 мл, 16,653 ммоль, 52,65 экв.) добавляли K_3PO_4 (201,42 мг, 0,948 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (23,14 мг, 0,032 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 ч. при 90°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (условие 6, градиент 5) с получением 7-{6-[3-(трет-бутиламино)пирролидин-1-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил}-6-метокси-3-метилхиназолин-4-она (88 мг, 60,67%) в виде твердого вещества. **LCMS** (ES, *масса/заряд*): 459,3 $[M+H]^+$. **^{1}H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,32 (s, 1H), 8,13-8,00 (m, 3H), 7,95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,14 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,54 (s, 5H), 3,14 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,77 (s, 2H), 1,10 (s, 9H).

Пример 103. 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) или (II)). После обработки уровни mRNA-мишеней гена HTT определяли из каждого образца клеточного лизата посредством синтеза cDNA с последующей qPCR.

Материалы:

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

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

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

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

Последовательности зонда/праймера

Каноническое соединение (CJ)

Праймер 1 для гена HTT: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

Праймер 2 для гена HTT: GCCTGGAGATCCAGACTCA

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

Альтернативное соединение (AJ)

Праймер 1 для гена HTT: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

Праймер 2 для гена HTT: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

Зонд FAM для гена HTT: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

Описание

Клеточную линию A673 культивировали в DMEM с 10% FBS. Клетки разбавляли полной средой для роста и высевали в 96-луночный планшет (15000 клеток в 100 мкл среды на лунку). Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO_2 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% CO_2 в течение дополнительных 24 часов.

Клеточную линию K562 культивировали в IMDM с 10% FBS. В случае K562 клетки разбавляли полной средой для роста и высевали либо в 96-луночный планшет (50000 клеток в 50 мкл среды на лунку), либо в 384-луночный планшет (8000-40000 клеток в 45 мкл среды на лунку). Получали 11-точечное 3-кратное последовательное разбавление соединений в DMSO, затем во вспомогательном планшете осуществляли разбавление в среде. Соединение переносили из вспомогательного планшета в планшет с клетками при верхней дозе с конечной концентрацией, составляющей 10 мкМ на лунку. Конечную концентрацию в DMSO поддерживали на уровне 0,25% или ниже. Конечный объем составлял 100 мкл для 96-луночного планшета и 50 мкл для 384-луночного планшета. Затем планшет с клетками помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO2 в течение 24 часов.

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

В некоторых случаях применяли буфер для непосредственного лизирования клеток.

Подходящий объем 3X буфера для лизирования клеток (10 мМ трис, 150 мМ NaCl, 1,5% - 2,5% игепала и 0,1-1 ед./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_2O	4-5
Общий объем	**10**

Реакцию RT-qPCR проводили с применением QuantStudio (ThermoFisher) в следующих условиях с коротким рабочим циклом. Все образцы и стандарты анализировали по меньшей мере в двух повторностях. В некоторых случаях большую часть стадии, проводимой при комнатной температуре (к. т.), составлявшей 5-10 минут, завершали для всех планшетов перед началом qPCR. В таблице ниже обобщенно представлен цикл PCR:

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

Анализ данных проводили сначала путем определения ΔCt по сравнению с геном «домашнего хозяйства». Затем это значение ΔCt нормализовали против контроля с DMSO (ΔΔCt) и преобразовывали в RQ (относительное количественное значение) с применением уравнения 2^(-ΔΔCt). Затем RQ преобразовывали в значение ответа в процентах путем произвольной установки аналитического окна, составляющего 3,5 ΔCt, для HTT-CJ и

аналитического окна, составлявшего 9 ΔCt, для HTT-AJ. Такие аналитические окна соответствуют максимальной модуляции, наблюдаемой при высокой концентрации наиболее активных соединений. Затем значение ответа в процентах аппроксимировали к 4-параметрическому логистическому уравнению с оценкой зависимости от концентраций при обработке соединениями. Повышение mRNA AJ приведено в виде AC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой повышение количества AJ), в то же время понижение уровней mRNA CJ приведено в виде IC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение данных результатов проиллюстрировано в таблице 3, где "A" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее менее 100 нМ; "B" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ; и "C" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ; и "D" представляет собой AC_{50}/IC_{50}, составляющее более 10 мкМ.

Таблица 3. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ IC_{50} (нМ)
100	B	A
101	A	A
102	A	A
103	B	B
104	D	C
105	D	D
106	C	C
107	B	B
108	C	C
109	B	A
110	D	-
111	D	D
112	D	D
115	C	C
116	C	C
117	C	C
118	C	C
119	C	B
120	C	C
121	C	C
122	D	D
123	B	A
124	B	A
125	B	B
126	B	B
127	A	A
129	B	B
130	D	D
131	D	C
132	D	D
133	C	C

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ IC_{50} (нМ)
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	B	B
138	B	B
139	A	A
140	B	A
141	C	C
142	B	B
143	D	D
144	D	D
145	D	D
146	C	C
147	A	A
148	C	C
149	D	D
150	A	A
151	B	B
152	D	D
153	A	A
154	A	A
155	a	A
156	A	A
157	A	A
158	A	A
159	C	C
160	B	B
161	D	D
162	D	D
163	D	D
164	B	B

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ IC_{50} (нМ)
165	C	C
166	D	D
167	D	D
168	D	D
169	D	D
170	B	A
171	A	A
172	B	A
173	A	A
174	D	D
175	A	A
176	C	C
177	C	C
178	B	B
179	A	A
180	B	A
181	-	B
182	D	C
183	-	D
184	B	C
185	C	C
186	A	A
187	A	A
188	B	B
189	B	C
190	D	D
191	A	A
192	D	D
193	C	C
194	A	A
195	A	B

Соединение №	HTT AJ, AC_{50} (нМ)	HTT CJ IC_{50} (нМ)
196	D	D
197	A	A
198	A	A
199	B	B
200	C	C
201	B	B
202	A	A
203	A	A
204	C	C
205	C	C
206	C	C
207	C	C
208	D	D
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	D	D
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
229	A	A
230	A	A

Соединение №	**HTT AJ, AC_{50} (нМ)**	**HTT CJ IC_{50} (нМ)**
232	A	A
233	A	A
234	A	B
235	A	A
237	A	A
238	A	A
241	A	A
245	D	D
246	A	A
247	B	A
253	A	A
254	A	A
255	A	A
256	A	A
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A

Проводили дополнительные исследования для большей панели генов с применением протокола, предоставленного выше. Место соединения между фланкирующими находящимися сверху и снизу по последовательности экзонами применяли для разработки каноничных qPCR-анализов мест соединения. По меньшей мере один из прямого праймера, обратного праймера или CY5-меченного 5′-нуклеазного зонда (с 3'-гасителем, таким как ZEN/Iowa Black FQ) конструировали так, чтобы он перекрывался с местом соединения экзонов для охвата mRNA-транскрипта CJ. BLAST применяли для подтверждения специфичности набора зондов и параметров, таких как температура плавления, содержание GC, размер ампликона и димеризацию праймеров учитывали во время их конструирования. Данные про понижение уровней mRNA CJ для трех иллюстративных генов (HTT, SMN2 и мишень C) анализировали на данной панели, приведены в виде IC_{50} (концентрация соединения, характеризующаяся 50% ответом, представляющим собой понижение количества CJ).

Обобщенное изложение результатов на основе панели проиллюстрировано в таблице 4, где "A" представляет собой IC_{50}, составляющее менее 100 нМ; "B" представляет собой IC_{50}, составляющее от 100 нМ до 1 мкМ; и "C" представляет собой IC_{50}, составляющее от 1 мкМ до 10 мкМ; и "D" представляет собой IC_{50}, составляющее более 10 мкМ.

Таблица 4. Модулирование сплайсинга РНК иллюстративными соединениями

Соединение №	HTT	SMN 2	Мишень C
100	A	A	A
101	A	A	A
102	A	A	A
103	B	D	C
104	C	C	C
105	D	C	C
106	C	B	C
107	B	A	C
108	C	A	C
109	A	A	B
110	D	D	A
111	D	D	D
112	D	D	D
115	C	A	C
116	C	A	C
117	C	A	C
118	C	A	C
119	B	A	C
120	C	A	C
121	C	C	C
122	C	D	D
123	B	A	A
124	A	A	B
125	B	A	B
126	B	A	A
127	A	A	A
129	B	A	B
130	D	B	D
131	C	A	D
132	D	D	D
133	C	A	C
134	C	A	C

Соединение №	HTT	SMN 2	Мишень C
135	C	A	C
136	C	A	B
137	B	A	C
138	B	A	C
139	A	A	B
140	A	A	B
141	C	B	D
142	B	A	B
143	D	D	D
144	D	D	D
145	D	D	D
146	C	B	C
147	A	A	A
148	C	A	C
149	D	B	D
150	A	A	A
151	B	B	B
152	D	C	D
153	A	A	A
154	A	A	A
155	A	A	B
156	A	A	B
157	A	A	B
158	A	A	A
159	C	B	C
160	B	A	C
161	D	C	D
162	D	C	D
163	D	B	D
164	B	B	B
165	C	C	C
166	D	D	D

Соединение №	HTT	SMN 2	Мишень C
167	D	D	D
168	D	D	D
169	D	C	D
170	A	A	B
171	A	A	B
172	A	A	B
173	A	A	A
174	D	D	D
175	A	A	A
176	C	C	C
177	C	C	C
178	B	A	C
179	A	A	B
180	A	A	B
182	C	C	D
184	C	A	B
185	C	B	C
186	A	A	A
187	A	A	A
188	B	A	C
189	C	A	C
190	D	A	D
191	D	D	D
192	D	D	D
193	C	C	C
194	A	A	A
195	B	A	B
196	D	C	D
197	A	A	B
198	A	A	B
199	B	B	B
200	C	C	C

Соединение №	HTT	SMN 2	Мишень C
201	B	A	B
202	A	D	A
203	A	A	A
204	C	B	D
205	C	C	C
206	C	C	C
207	C	C	C
208	D	C	D
209	A	A	A
210	A	A	C
211	A	A	B
212	A	A	B
214	A	A	A
215	A	A	A
216	A	A	A
217	A	A	A
218	D	B	D
220	A	A	A
221	A	A	A
222	A	A	A
223	A	A	A
224	A	A	A
225	A	A	A
226	A	A	A
229	A	A	B
230	A	A	B
232	A	A	A
233	A	A	A
234	B	A	B
235	A	A	A
237	A	A	A
238	A	A	A

Соединение №	**HTT**	**SMN 2**	**Мишень C**
241	A	A	A
245	D	C	D
246	A	A	A
247	A	A	B
253	A	A	A
254	A	A	A
255	A	A	A
256	A	A	A
257	A	A	A
258	A	A	B
259	A	A	A
260	A	A	A

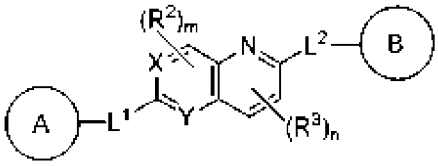
Эквиваленты и объем

Данная заявка относится к разным выданным патентам, опубликованным заявкам на патенты, статьям в журналах и другим публикациям, все из которых включены в данный документ посредством ссылки. Если есть противоречие между любыми из включенных источников и данным описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который находится в пределах предшествующего уровня техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты осуществления считаются известными специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не изложено в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, в независимости от того, связан или не связан он с существованием в уровне техники.

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-a),



(I-a),

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

каждый из A и B независимо представляет собой гетероциклил 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_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5;

каждый из X и Y представляет собой N или C(R^6);

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_2-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, 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, алкенилена, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^7; 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^7;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, 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 -$S(O)_xR^D$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил;

каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, -OR^A или -NR^BR^C;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, циано, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или -OR^A;

каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -$C(O)NR^BR^C$, -$C(O)R^D$, -$C(O)OR^D$ или -$S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

каждый R^A независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, $-C(O)R^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый из R^B и R^C независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C_1-C_6алкиленциклоалкил, C_1-C_6алкиленгетероциклил, $-OR^A$, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^9; 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_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^9;

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

n равняется 0, 1 или 2;

m равняется 0 или 1; и

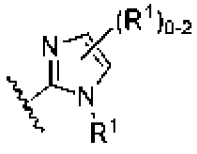
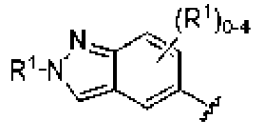
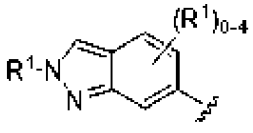
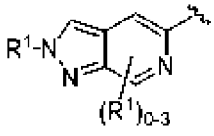
x равняется 0, 1 или 2.

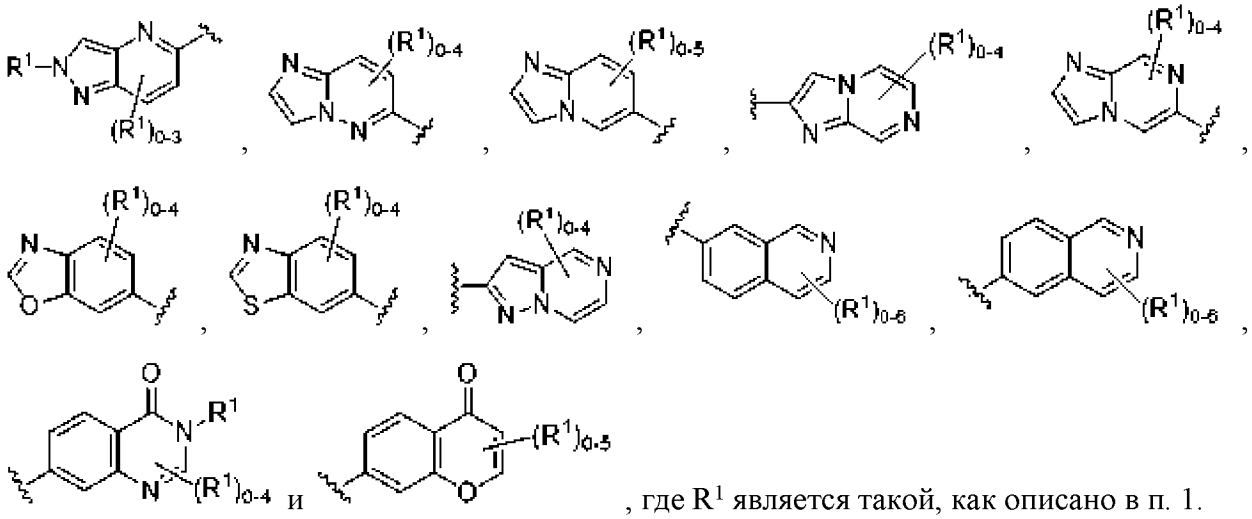
2. Соединение по п. 1, где один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1.

3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

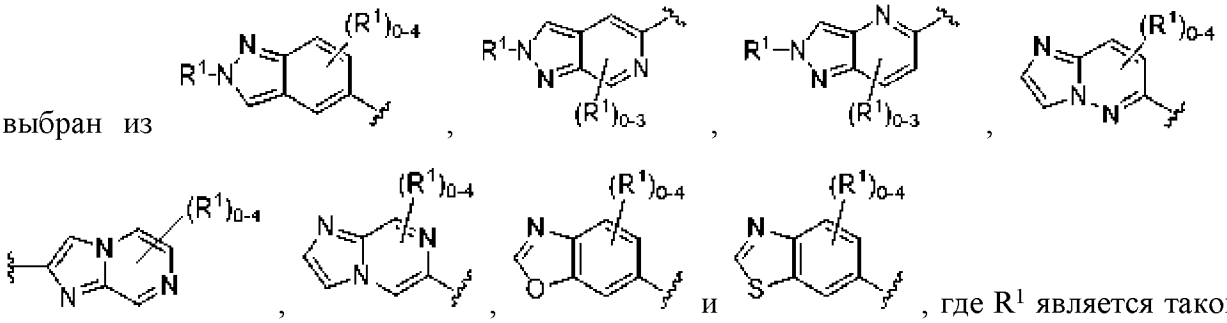
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  ,



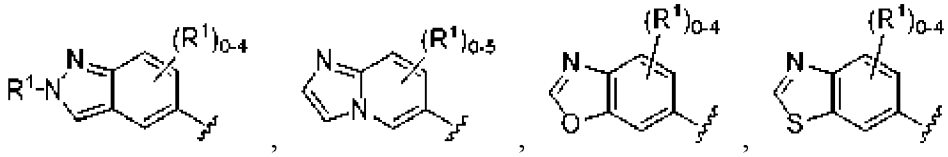
, где R^1 является такой, как описано в п. 1.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из



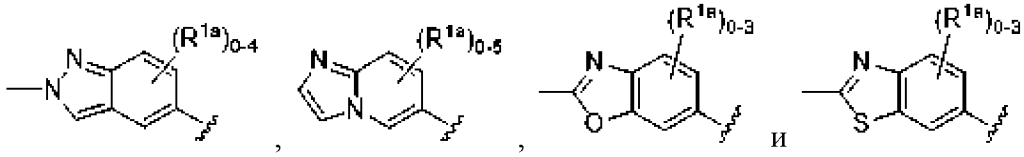
, где R^1 является такой, как описано в п. 1.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из



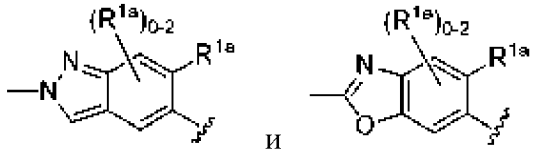
, где R^1 является такой, как описано в п. 1.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из



, при этом каждый из R^{1a} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из



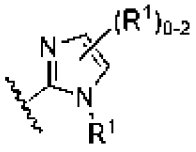
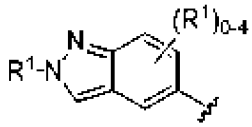
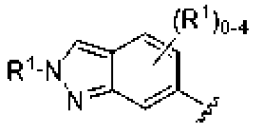
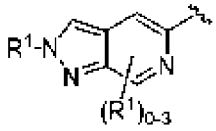
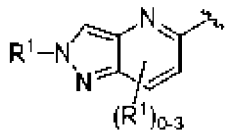
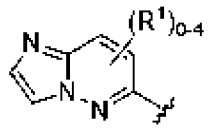
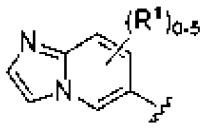
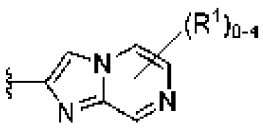
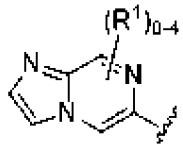
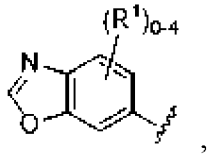
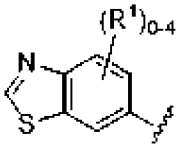
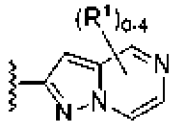
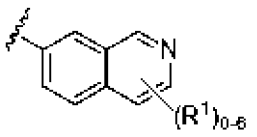
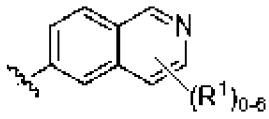
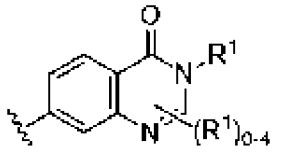
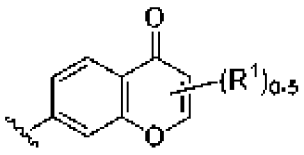
, где каждый из R^{1a} независимо

представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано или -OR^A, и каждый из алкила, гетероалкила и галогеналкила необязательно замещен одним или несколькими R^7.

11. Соединение по п. 10, где по меньшей мере один из R^{1a} представляет собой C_1-C_6алкил, галоген или -OR^A.

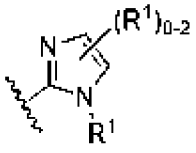
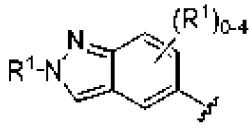
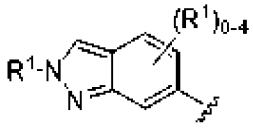
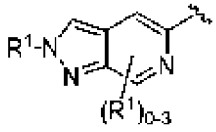
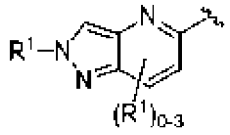
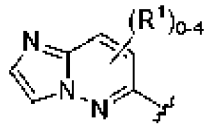
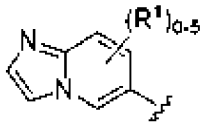
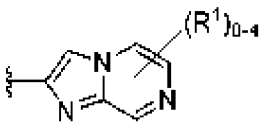
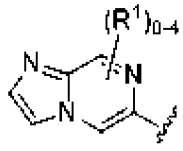
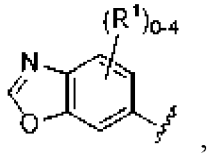
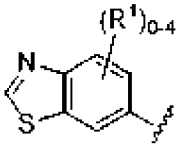
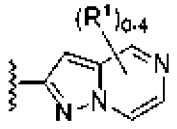
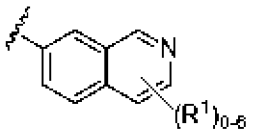
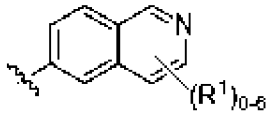
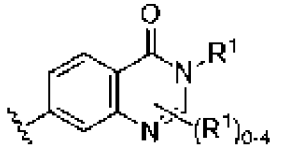
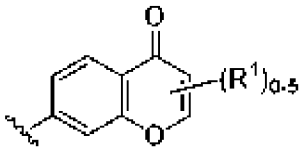
12. Соединение по любому из пп. 10-11, где R^{1a} представляет собой -OR^A, и R^A представляет собой H.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A независимо выбран из

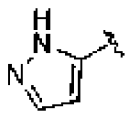
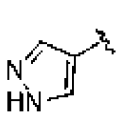
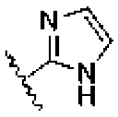
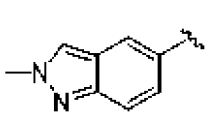
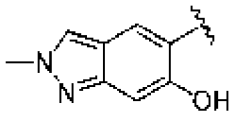
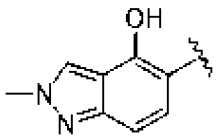
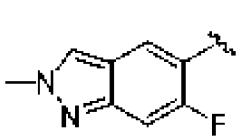
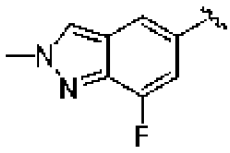
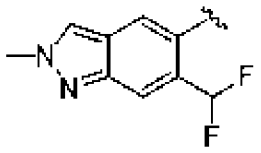
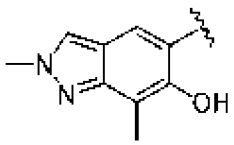
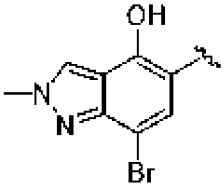
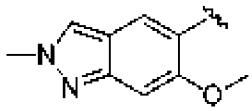
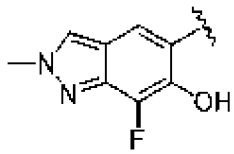
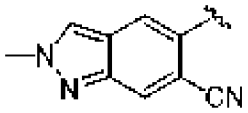
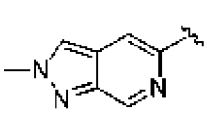
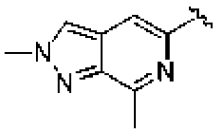
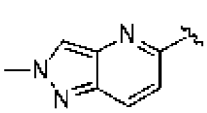
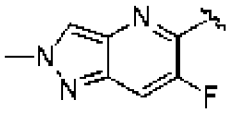
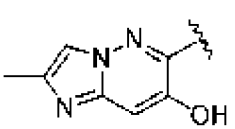
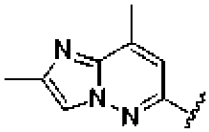
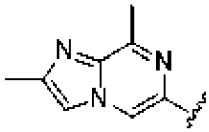
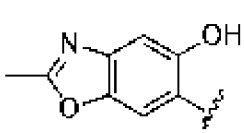
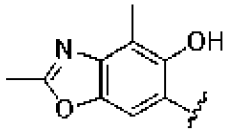
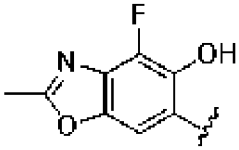
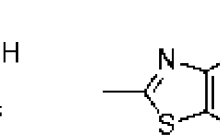
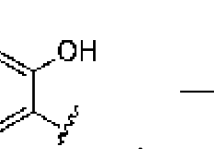
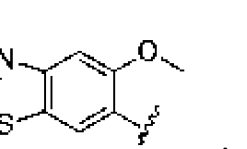
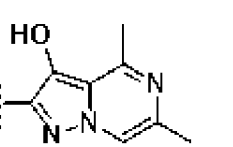
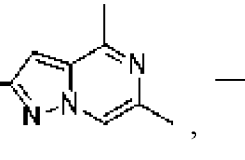
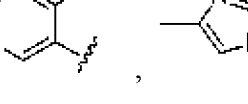
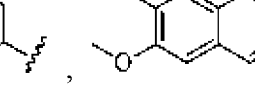
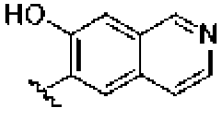
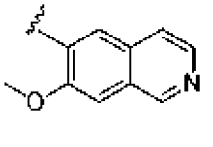
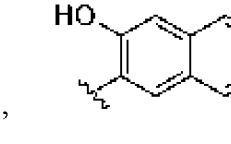
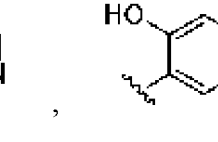
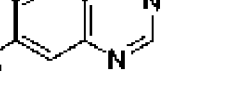
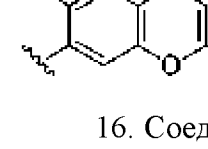
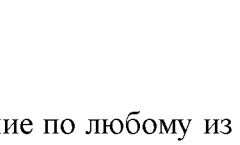
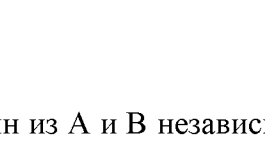
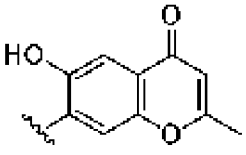

















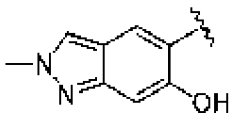
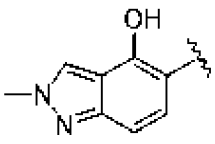
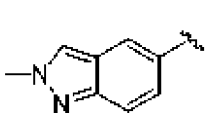
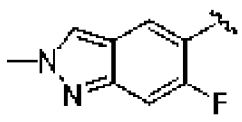
и , где R^1 является такой, как описано в п. 1.

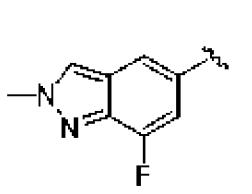
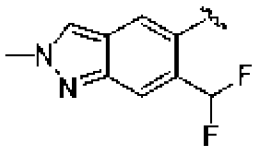
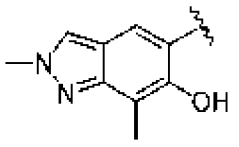
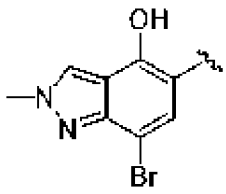
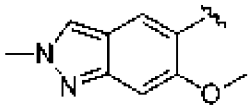
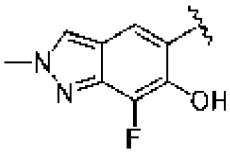
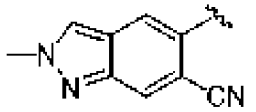
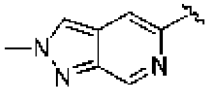
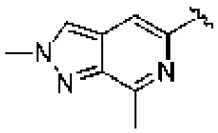
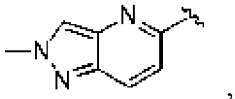
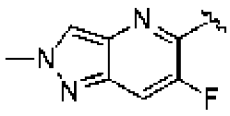
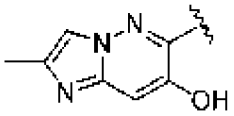
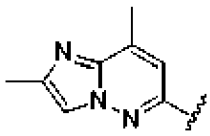
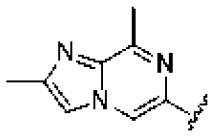
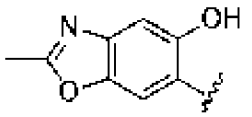
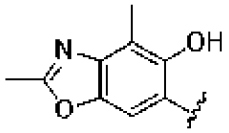
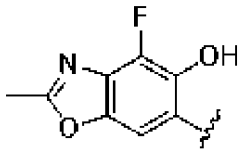
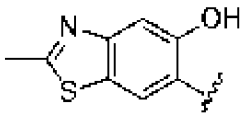
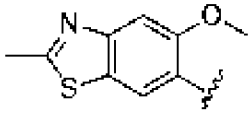
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B независимо выбран из

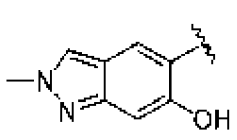
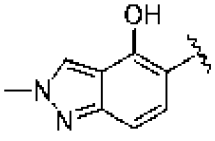
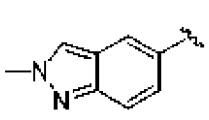
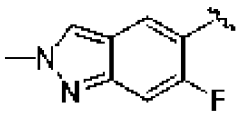
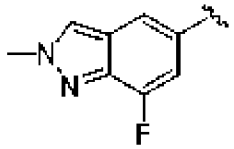
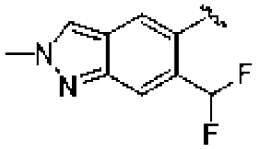
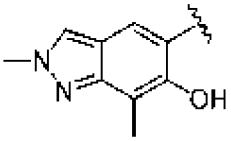
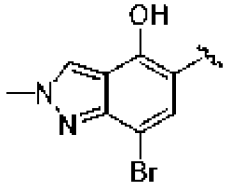
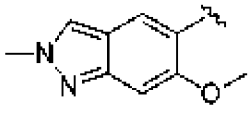
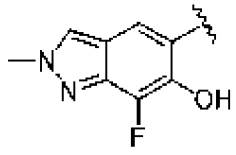
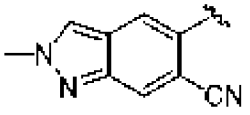

















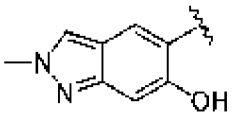
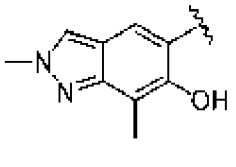
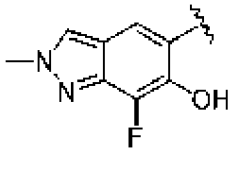
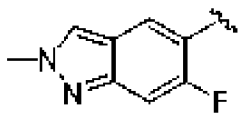
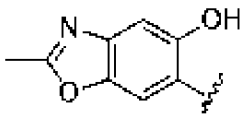
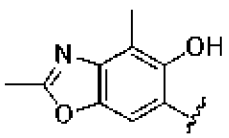
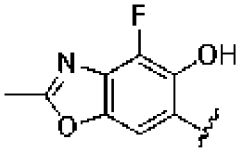
и , где R^1 является такой, как описано в п. 1.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

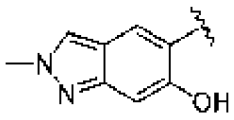
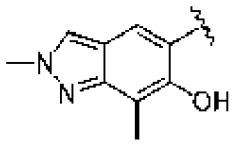
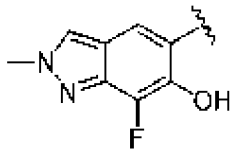
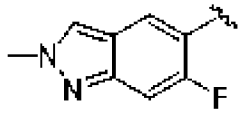
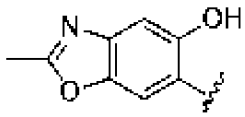
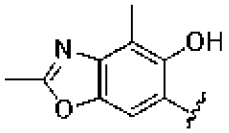
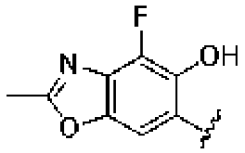
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,


,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

и

.

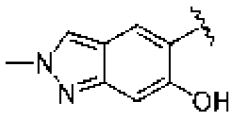
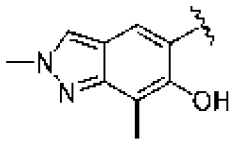
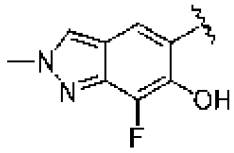
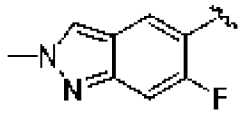
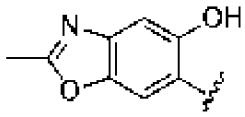
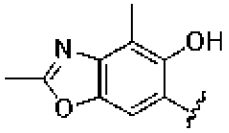
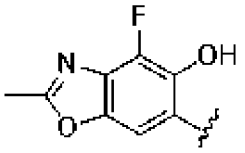
17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из 
,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из 
,

,

,

,

,

и

.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из


,

,

,

,

,

, и

.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из

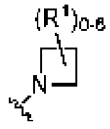
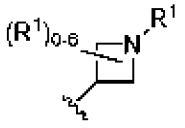

,

,

,

,

,

и

.

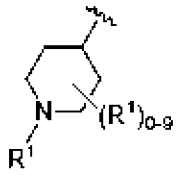
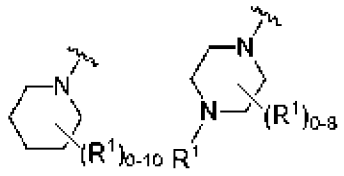
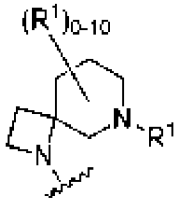
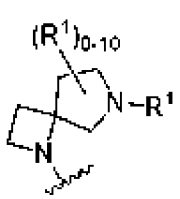
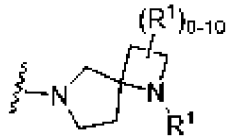
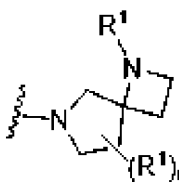
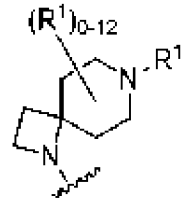
21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1.

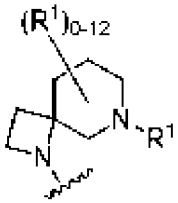
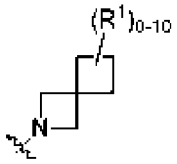
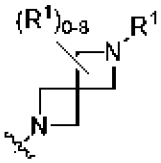
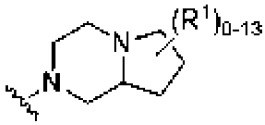
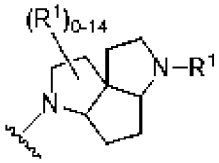
22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

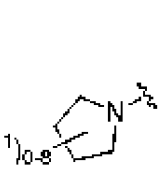
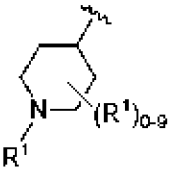
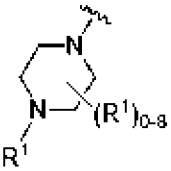
23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой 4-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из

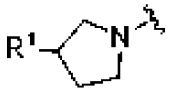

,

,

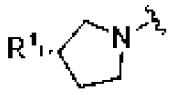
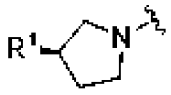
,

,

,

,

,

,

,

,

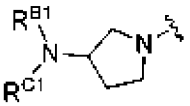
 ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как описано в п. 1.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из  ,  и  , где R^1 является такой, как описано в п. 1.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой  , и R^1 является такой, как описано в п. 1.

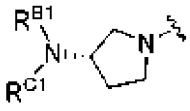
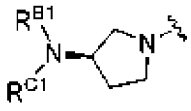
27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой  , и R^1 является такой, как описано в п. 1.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из  и  , и R^1 является такой, как описано в п. 1.

29. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

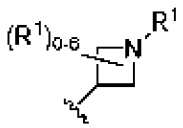
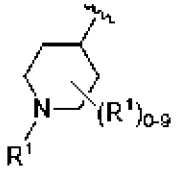
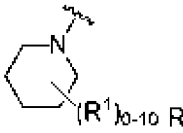
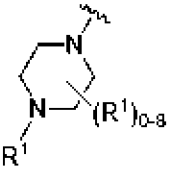
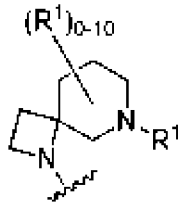
30. Соединение по п. 29, где R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

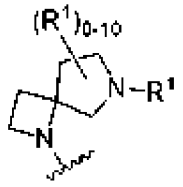
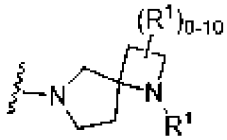
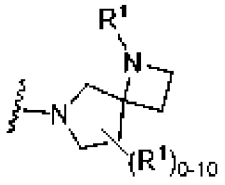
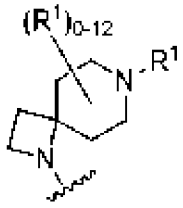
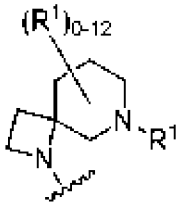
31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо

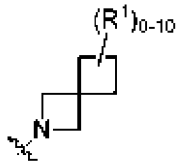
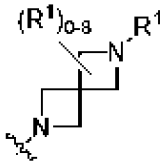
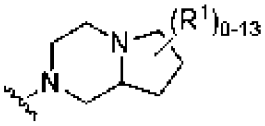
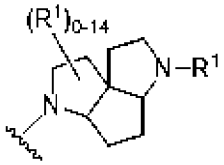
выбран из  и  , и каждый из R^{B1} и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6 алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

32. Соединение по п. 31, где R^{B1} представляет собой водород, и R^{C1} выбран из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_6гетероалкила, C_1-C_6галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, C_1-C_6алкиленциклоалкила и C_1-C_6алкиленгетероциклила, где каждый из алкила, алкилена, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила и гетероциклила необязательно замещен одним или несколькими R^9.

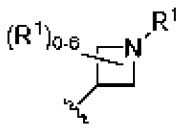
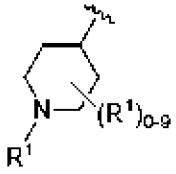
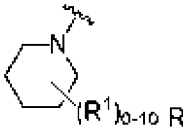
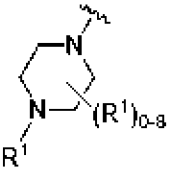
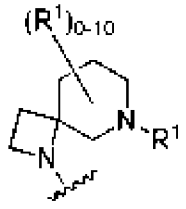
33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из  ,

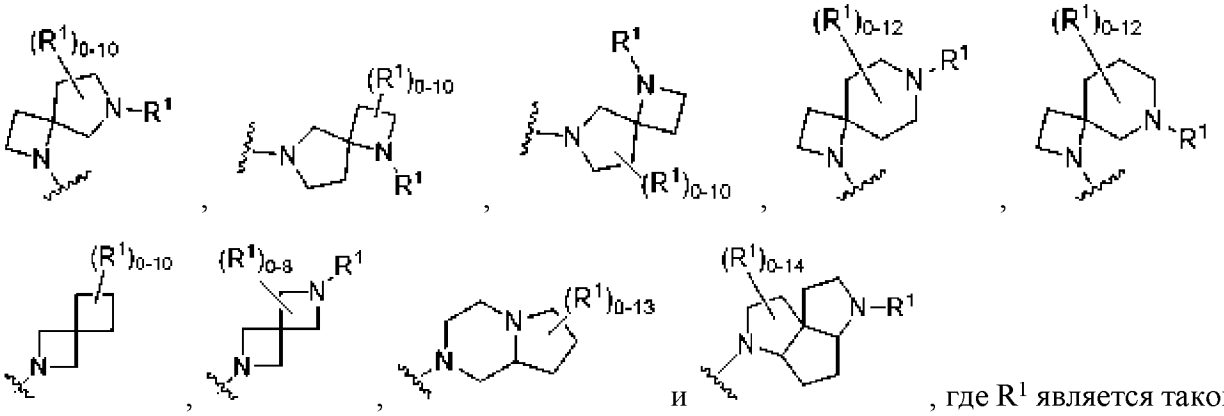
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , и  , где R^1 является такой, как описано в п. 1.

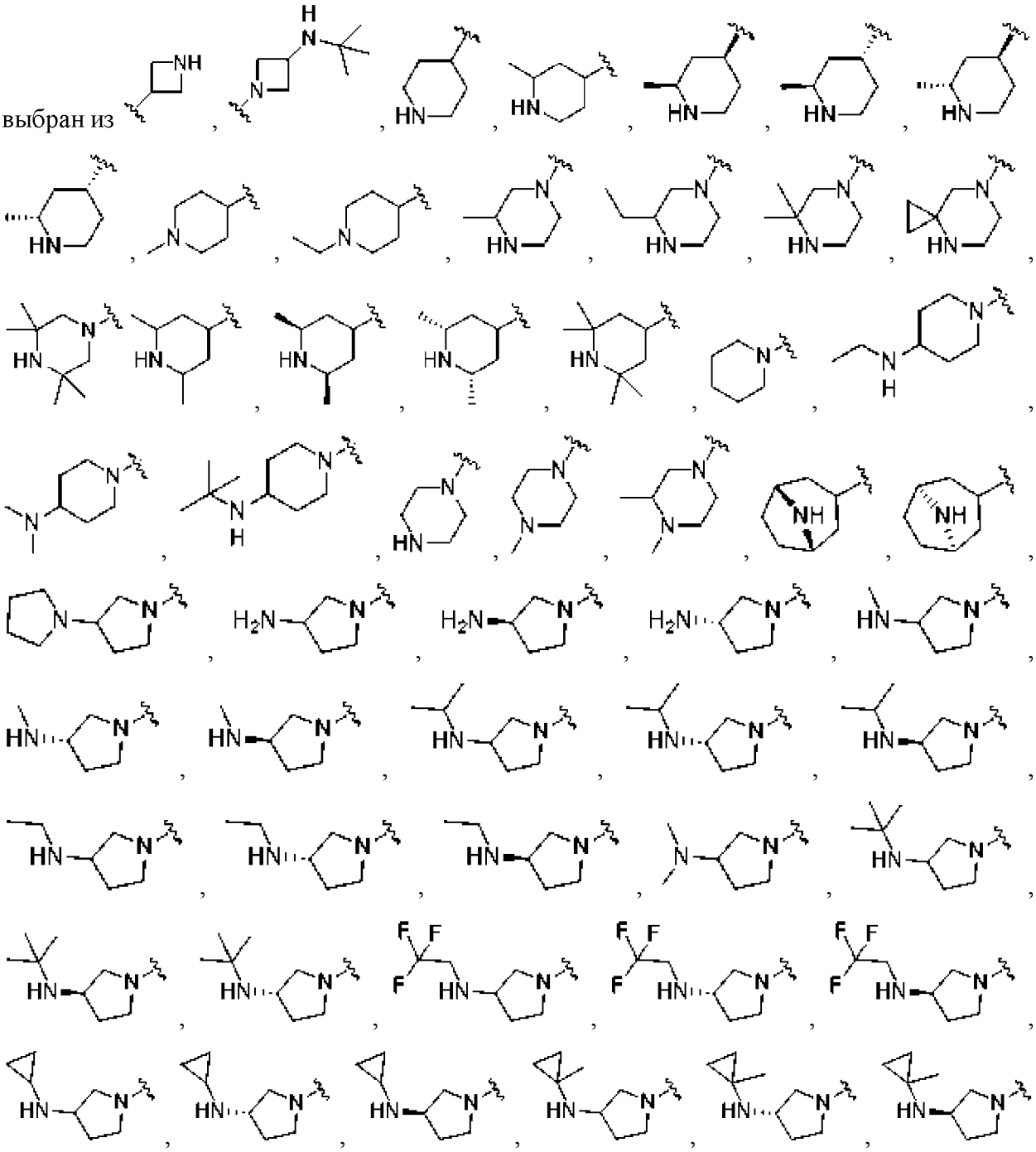
34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из  ,

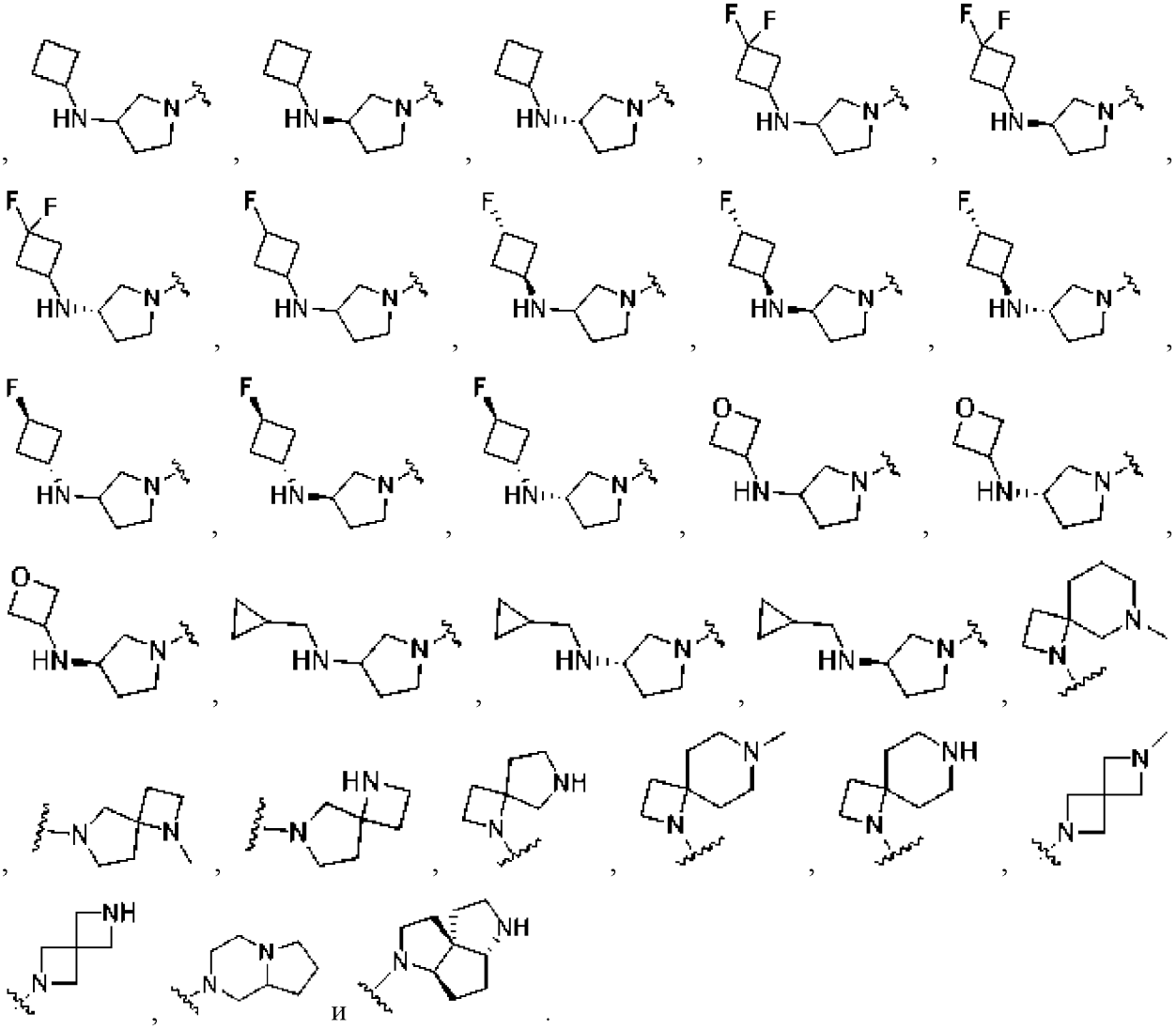
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

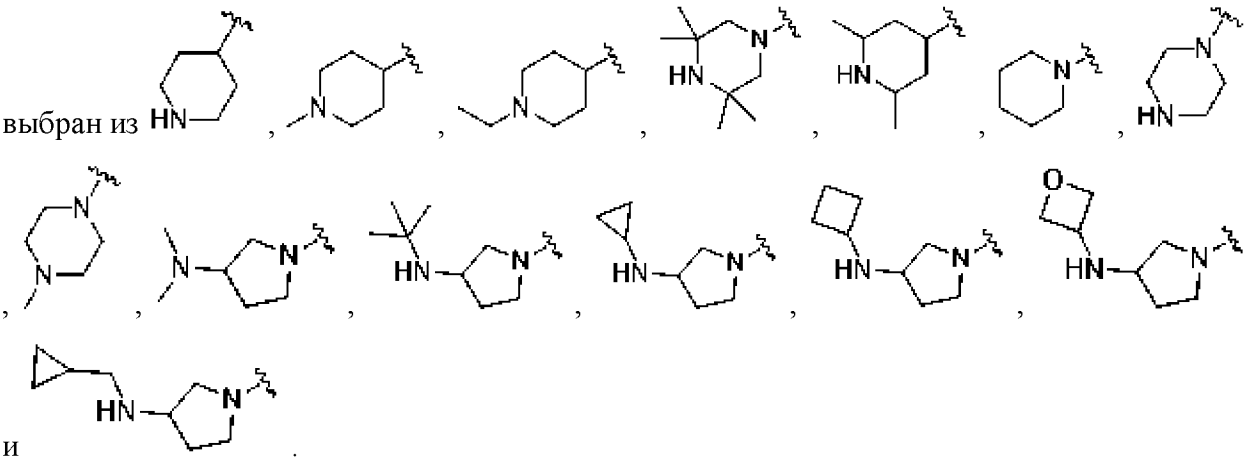


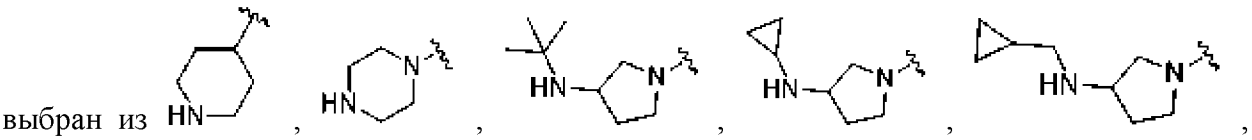
, где R^1 является такой, как описано в п. 1.

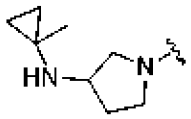
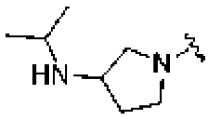
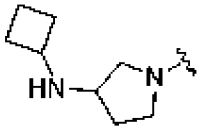
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из

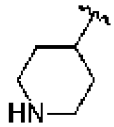
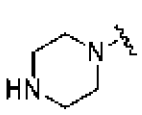
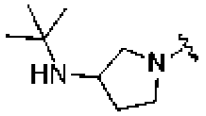
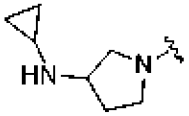
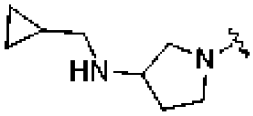
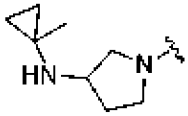
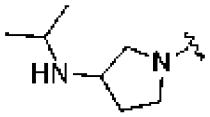
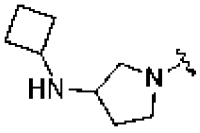


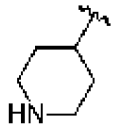
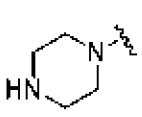
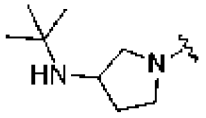
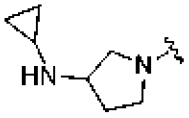
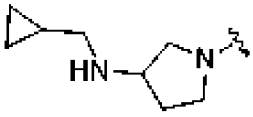
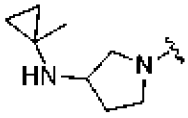
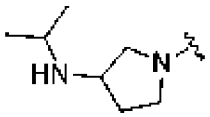
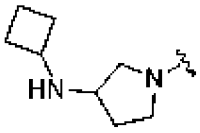


36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из 

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо выбран из 


, 
и 
.

38. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A выбран из 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
и 
.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где B выбран из 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
и 
.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из A и B независимо не представляет собой гетероарил.

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из A и B независимо не представляет собой гетероциклил.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

44. Соединение по любому из пп. 1-42, где один из L^1 и L^2 независимо отсутствует, а другой из L^1 и L^2 независимо представляет собой -O- или -N(R^4)-.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где X представляет собой N.

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Y представляет собой N.

47. Соединение по любому из пп. 1-44 и п. 46, где X представляет собой CH.

48. Соединение по любому из пп. 1-45 и п. 47, где Y представляет собой CH.

49. Соединение по любому из пп. 1-44, где один из X и Y независимо представляет собой N.

50. Соединение по любому из пп. 1-44, где каждый из X и Y независимо представляет собой N.

51. Соединение по любому из пп. 1-44, где один из X и Y независимо представляет собой CH.

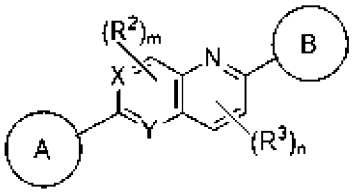
52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где m равняется 0 или 1.

53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 0 или 1.

54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из m и n независимо равняется 0.

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из R^2 и R^3 независимо представляет собой галоген (например, фтор).

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



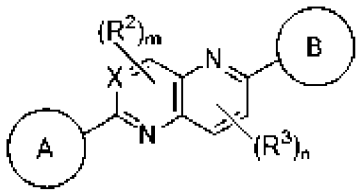
(I-c),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, X, Y, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

57. Соединение по п. 56, где A представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил (например, 6-5 бициклический азотсодержащий гетероарил), необязательно замещенный R^1.

58. Соединение по п. 56, где B представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил (например, 6-5 бициклический азотсодержащий гетероарил), необязательно замещенный R^1.

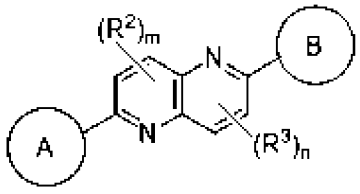
59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-e),



(I-e),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, X, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

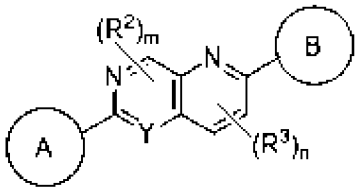
60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-f),



(I-f),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где m равняется 0, 1 или 2; и A, B, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

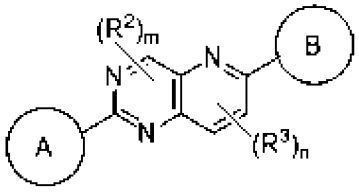
61. Соединение по любому из пп. 1-58, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-g),



(I-g),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, Y, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

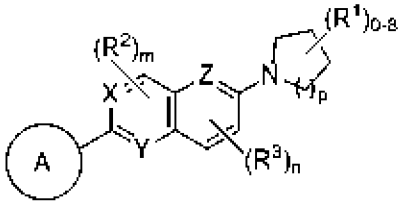
62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-h),



(I-h),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, Y, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-l),

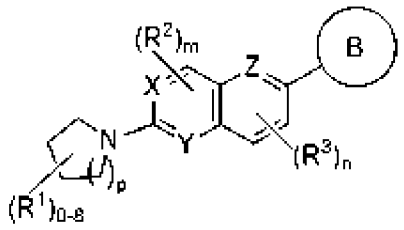


(I-k),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где p равняется 0, 1, 2 или 3, и A, X, Y, Z, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

64. Соединение по п. 63, где A представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил (например, 6-5 бициклический азотсодержащий гетероарил), необязательно замещенный R^1.

65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I-l),



(I-l),

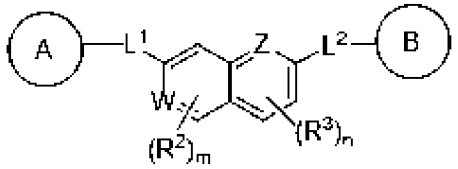
или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где p равняется 0, 1, 2 или 3, и B, X, Y, Z, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как определено в п. 1.

66. Соединение по п. 65, где B представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил (например, 6-5 бициклический азотсодержащий гетероарил), необязательно замещенный R^1.

67. Соединение по любому из пп. 63-66, где R^1 представляет собой OR^A.

68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из любого из соединений, показанных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

69. Соединение формулы (II),



(II),

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_6алкилен, C_1-C_6гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^4)C(O)N(R^4)- или C_1-C_6алкилен-N(R^4)C(O)N(R^4)-, где каждый из алкилена и гетероалкилена необязательно замещен одним или несколькими R^5;

каждый из W и Z представляет собой N или C(R^6), где по меньшей мере один из W и Z представляет собой N;

каждая R^1 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C_1-C_6алкиленарил, C_1-C_6алкениленарил, C_1-C_6алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR^A, -NR^BR^C, -$NR^BC(O)R^D$, -NO_2, -C(O)NR^BR^C, -C(O)R^D, -C(O)OR^D 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^7; 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^7;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил;

каждый R^5 представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$ или $-NR^BR^C$;

каждый R^6 независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или $-OR^A$;

каждый R^7 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_2-C_6алкенил, C_2-C_6алкинил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$ или $-S(O)_xR^D$, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила необязательно замещен одним или несколькими R^8;

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

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

R^B и R^C вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R^9;

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

каждый R^8 независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6гетероалкил, C_1-C_6галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или $-OR^A$;

каждый R^9 представляет собой C_1-C_6алкил, галоген, циано, оксо или $-OR^{A1}$;

каждый R^{A1} представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

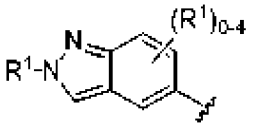
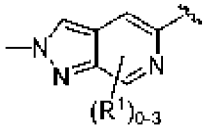
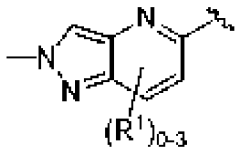
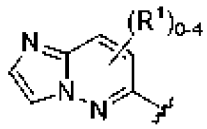
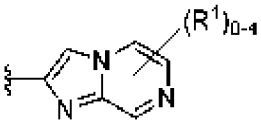
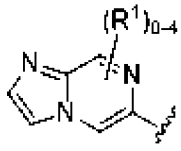
каждый из m и n независимо равняется 0, 1 или 2; и

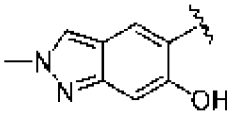
x равняется 0, 1 или 2.

70. Соединение по п. 69, где один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одной или несколькими R^1.

71. Соединение по любому из пп. 69-70, где один из A и B независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

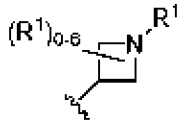
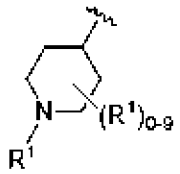
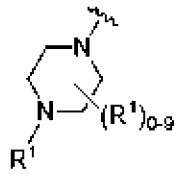
72. Соединение по любому из пп. 69-71, где один из A и B независимо выбран из

 ,  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как описано в п. 69.

73. Соединение по любому из пп. 69-72, где один из A и B независимо представляет собой  .

74. Соединение по любому из пп. 69-73, где один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

75. Соединение по любому из пп. 69-74, где один из A и B независимо представляет собой 4-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной или несколькими R^1.

76. Соединение по любому из пп. 69-75, где один из A и B независимо выбран из  ,  ,  ,  и  , где R^1 является такой, как описано в п. 69.

77. Соединение по любому из пп. 69-76, где один из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

78. Соединение по любому из пп. 69-77, где каждый из L^1 и L^2 независимо отсутствует.

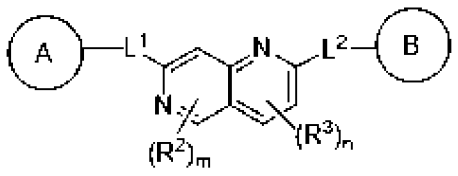
79. Соединение по любому из пп. 69-78, где каждый из L^1 и L^2 отсутствует, представляет собой $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ или C_1-C_6алкилен-$N(R^4)C(O)N(R^4)-$.

80. Соединение по любому из пп. 69-79, где W представляет собой N.

81. Соединение по любому из пп. 69-80, где Z представляет собой N.

82. Соединение по любому из пп. 69-81, где каждый из W и Z независимо представляет собой N.

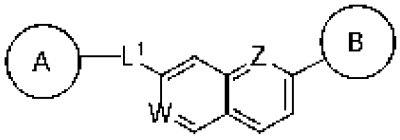
83. Соединение по любому из пп. 69-82, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-a),


(II-a),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1, L^2, R^2, R^3, m, n и их подпеременные являются такими, как

определено в п. 69.

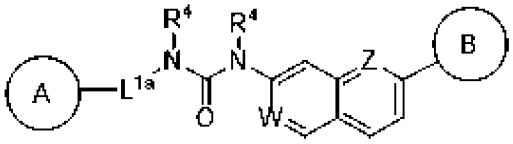
84. Соединение по любому из пп. 69-83, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-b),



(II-b),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, L^1, W, Z и их подпеременные являются такими, как определено в п. 69.

85. Соединение по любому из пп. 69-84, где соединение формулы (II) представляет собой соединение формулы (II-c),



(II-c),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где L^{1a} отсутствует или представляет собой C_1-C_6алкилен, и A, B, L^{1a}, W, Z, R^4 и их подпеременные являются такими, как определено в п. 69.

86. Соединение по любому из пп. 69-85, где соединение выбрано из любого из соединений, показанных в таблице 2, или их фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

87. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-86 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

88. Соединение по любому из пп. 1-86 или фармацевтическая композиция по п. 87, где соединение обеспечивает изменение нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

89. Соединение по любому из пп. 1-86 или фармацевтическая композиция по п. 87, где соединение связывается с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, РНК, например pre-mRNA).

90. Соединение по любому из пп. 1-86 или фармацевтическая композиция по п. 87, где соединение обеспечивает стабилизацию нуклеиновой кислоты-мишени (например, РНК, например pre-mRNA).

91. Соединение по любому из пп. 1-86 или фармацевтическая композиция по п. 87, 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.

92. Соединение по любому из пп. 1-86 или фармацевтическая композиция по п. 87, 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.

93. Способ модулирования сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I) или (II) как описано в любом из пп. 1-86 или фармацевтической композицией по п. 87.

94. Способ по п. 93, 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.

95. Способ по п. 93, 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.

96. Способ обеспечения образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, компонент мажорной сплайсосомы или компонент минорной сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) и соединение формулы (I) или формулы (II),

включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA) с соединением формулы (I) или (II) по любому из пп. 1-86 или фармацевтической композицией по п. 87.

97. Способ по п. 96, где компонент сплайсосомы рекрутируется к нуклеиновой кислоте в присутствии соединения формулы (I) или (II).

98. Способ обеспечения изменения конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например pre-mRNA), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением формулы (I) или (II) по любому из пп. 1-86 или фармацевтической композицией по п. 87.

99. Способ по п. 98, где изменение предусматривает образование петли в нуклеиновой кислоте.

100. Способ по п. 98, где изменение предусматривает стабилизирование петли в нуклеиновой кислоте.

101. Способ по п. 98, где изменение предусматривает удаление петли в нуклеиновой кислоте.

102. Способ по любому из пп. 98-101, где нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.

103. Композиция для применения в лечении заболевания или нарушения у субъекта,

предусматривающего введение субъекту соединения формулы (I) или (II) по любому из пп. 1-86 или фармацевтической композиции по п. 87.

104. Композиция для применения по п. 103, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).

105. Композиция для применения по п. 103, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение, аутоиммунное заболевание или нарушение, иммунодефицитное заболевание или нарушение, лизосомные болезнь или нарушение накопления, сердечно-сосудистое заболевание или нарушение, метаболическое заболевание или нарушение, респираторное заболевание или нарушение, почечное заболевание или нарушение со стороны почек или инфекционное заболевание.

106. Композиция для применения по п. 103, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение.

107. Композиция для применения по п. 103, где заболевание или нарушение предусматривает болезнь Хантингтона.

108. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, предусматривающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) по любому из пп. 1-88 или фармацевтической композиции по п. 87.

109. Способ по п. 108, где заболевание или нарушение предусматривает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или ангиогенез).

110. Способ по п. 108, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение, аутоиммунное заболевание или нарушение, иммунодефицитное заболевание или нарушение, лизосомные болезнь или нарушение накопления, сердечно-сосудистое заболевание или нарушение, метаболическое заболевание или нарушение, респираторное заболевание или нарушение, почечное заболевание или нарушение со стороны почек или инфекционное заболевание.

111. Способ по п. 108, где заболевание или нарушение предусматривает неврологическое заболевание или нарушение.

112. Способ по п. 108, где заболевание или нарушение предусматривает болезнь Хантингтона.

По доверенности