

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490621 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.06.21

(22) Дата подачи заявки  
2022.08.30

(51) Int. Cl. *A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 519/00* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01)  
*A61K 31/502* (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

(31) 63/238,424; 63/238,687; 63/238,693;  
63/282,902; 63/393,202

(32) 2021.08.30; 2021.08.30; 2021.08.30;  
2021.11.24; 2022.07.28

(33) US

(86) PCT/US2022/075683

(87) WO 2023/034811 2023.03.09

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

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

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

(57) В настоящем изобретении представлены соединения и соответствующие композиции, которые, помимо прочего, модулируют сплайсинг нуклеиновых кислот, например сплайсинг пре-мРНК, а также способы их применения.

A1

202490621

202490621

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580732EA/032

### СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ СПЛАЙСИНГА

#### Притязание на приоритет

Данная заявка испрашивает приоритет заявки на патент США № 63/238 687, поданной 30 августа 2021 г.; заявки на патент США № 63/238 693, поданной 30 августа 2021 г.; заявки на патент США № 63/238 424, поданной 30 августа 2021 г.; заявки на патент США № 63/282 902, поданной 24 ноября 2021 г.; и заявки на патент США № 63/393 202, поданной 28 июля 2022 г. Настоящее изобретение каждой из вышеупомянутых заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### Уровень техники

Альтернативный сплайсинг является основным источником разнообразия белков у высших эукариот и часто регулируется с учетом тканевой специфики или специфики стадии развития. Связанные с заболеваниями альтернативные схемы сплайсинга в пре-мРНК часто сопоставляются с изменениями сигналов сайтов сплайсинга или мотивов последовательностей и регуляторных факторов сплайсинга (Faustino and Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37). Современные терапии для модуляции экспрессии РНК включают олигонуклеотидное нацеливание и генную терапию, однако каждый из этих способов воздействия проявляет уникальные проблемы, представленные в настоящее время. Таким образом, существует потребность в новых технологиях для модуляции экспрессии РНК, включая разработку соединений с малыми молекулами, нацеленных на сплайсинг.

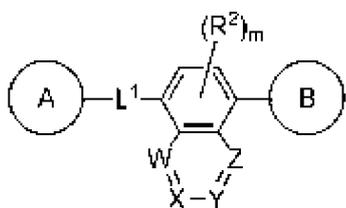
#### Краткое описание

Настоящее изобретение включает соединения и связанные композиции, которые, *inter alia*, модулируют сплайсинг нуклеиновых кислот, например, сплайсинг пре-мРНК, а также способы их применения. В одном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, представляют собой соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры или стереоизомеры. Настоящее раскрытие дополнительно обеспечивает способы применения соединений по настоящему изобретению (например, соединений формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, таутомеров, стереоизомеров), а также их композиций, например, для нацеливания на, и в вариантах осуществления связывания или образования комплекса с, нуклеиновую кислоту (например, пре-мРНК или компонент нуклеиновой кислоты малого ядерного рибонуклеопротеина (мяРНК) или сплайсосому), белок (например, компонент белка мяРНК или сплайсосому, например, член сплайсингового механизма, например, один или более из U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac мяРНК) или их комбинацию. В

другом аспекте соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для изменения композиции или структуры нуклеиновой кислоты (например, пре-мРНК или мРНК (например, пре-мРНК и мРНК, которая возникает из пре-мРНК), например, путем увеличения или уменьшения сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления увеличение или уменьшение сплайсинга приводит к модуляции уровня производимого генного продукта (например, РНК или белка).

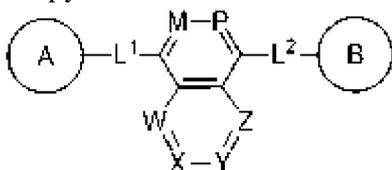
В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для профилактики и/или лечения заболевания, нарушения или состояния, например, заболевания, нарушения или состояния, связанного со сплайсингом, например, альтернативным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры), а также их композиции используются для профилактики и/или лечения пролиферативного заболевания, нарушения или состояния (например, заболевания, нарушения или состояния, характеризующегося нежелательной пролиферацией клеток, например, рака или доброкачественного новообразования) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры), а также их композиции используются для профилактики и/или лечения непролиферативного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры), а также их композиции используются для профилактики и/или лечения неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомного заболевания или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения почек или инфекционного заболевания у субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение включает соединения по формуле (I):



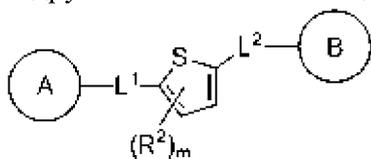
(I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, W, X, Y, Z,  $L^1$ ,  $R^2$ , m и их подварианты являются такими, как определено в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение включает соединения по формуле (II):



(II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A, B, M, P, W, X, Y, Z,  $L^1$ ,  $L^2$  и их подварианты являются такими, как определено в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (III):



(III), или фармацевтически приемлемая соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где A, B,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^2$ , m и их подварианты являются такими, как определено в данном документе.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие соединения по формуле (I) (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) или (I-k)) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат эффективное количество (например, терапевтически эффективное количество) соединения по формуле (I) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы модуляции сплайсинга, например, сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, например, пре-мРНК) с соединением по формуле (I) (например, соединением формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером или стереоизомером. В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции для

применения в модуляции сплайсинга, например, сплайсинга нуклеиновой кислоты (например, ДНК или РНК, например, пре-мРНК) с соединением по формуле (I) (например, соединением формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером или стереоизомером. Модуляция сплайсинга может включать воздействие на любую стадию, участвующую в сплайсинге, и может включать событие, предшествующее или последующее за событием сплайсинга. Например, в некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) связывается с мишенью, например, с целевой нуклеиновой кислотой (например, ДНК или РНК, например, РНК-предшественником, например, пре-мРНК), целевым белком или их комбинацией (например, мяРНП и пре-мРНК). Мишень может включать сайт сплайсинга в пре-мРНК или компонент сплайсингового механизма, такой как U1 мяРНП. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) изменяет целевую нуклеиновую кислоту (например, ДНК или РНК, например, РНК-предшественник, например, пре-мРНК), целевой белок или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) увеличивает или уменьшает сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, РНК-предшественник, например, пре-мРНК) приблизительно на 0,5% или более (например, приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% или более) относительно эталона (например, отсутствием соединения по формуле (I), например, в здоровой или больной клетке или ткани). В некоторых вариантах осуществления присутствие соединения по формуле (I) приводит к увеличению или уменьшению транскрипции целевой нуклеиновой кислоты (например, РНК) приблизительно на 0,5% или более (например, приблизительно на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% или более) относительно эталона (например, отсутствием соединения по формуле (I), например, в здоровой или больной клетке или ткани).

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы профилактики и/или лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта путем введения соединения по формуле (I) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение сопровождается нежелательным или aberrантным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественные новообразования или ангиогенез. В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и/или профилактики непролиферативного заболевания, нарушения или состояния. В других

вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и/или профилактики неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомного заболевания или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы подавления экспрессии (например, уровня или скорости выработки) целевого белка с помощью соединения по формуле (I) (например, соединение формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы повышения экспрессии (например, уровня или скорости выработки) целевого белка с помощью соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы изменения изоформы целевого белка с помощью соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. Другой аспект настоящего изобретения относится к способам ингибирования активности целевого белка в биологическом образце или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения по формуле (I), (II) или (III) в биологический образец, клетку или субъект включает ингибирование клеточного роста или индукцию гибели клеток.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции для применения в профилактике и/или лечении заболевания, нарушения или состояния у субъекта путем введения соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или связанных композиций. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение сопровождается нежелательным или aberrантным сплайсингом. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой пролиферативное заболевание, нарушение или состояние. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают рак, доброкачественные

новообразования или ангиогенез. В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и/или профилактики непролиферативного заболевания, нарушения или состояния. В других вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы лечения и/или профилактики неврологического заболевания или нарушения, аутоиммунного заболевания или нарушения, иммунодефицитного заболевания или нарушения, лизосомного заболевания или нарушения накопления, сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, метаболического заболевания или нарушения, респираторного заболевания или нарушения, заболевания или нарушения почек или инфекционного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции для применения при подавлении экспрессии (например, уровня или скорости выработки) целевого белка с помощью соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции для применения при повышении экспрессии (например, уровня или скорости выработки) целевого белка с помощью соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или субъекте. В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает композиции для применения при изменении изоформы целевого белка с помощью соединения по формуле (I), (II) или (III) (например, соединения по формулам (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера в биологическом образце или у субъекта. Другой аспект настоящего изобретения относится к композициям для применения в ингибировании активности целевого белка в биологическом образце или у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение соединения по формуле (I), (II) или (III) в биологический образец, клетку или субъект включает ингибирование клеточного роста или индукцию гибели клеток.

В другом аспекте настоящее изобретение включает наборы, содержащие контейнер с соединением по формуле (I), (II) или (III) (например, соединением формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) или (III-k)) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или фармацевтической композиции. В определенных вариантах осуществления наборы, описанные в данном документе, дополнительно включают инструкции для введения

соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера или его фармацевтической композиции.

В любом и всех аспектах настоящего изобретения, в некоторых вариантах осуществления соединение, целевая нуклеиновая кислота (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) или целевой белок, описанный в данном документе, представляет собой соединение, целевую нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) или целевой белок, отличный от соединения, целевой нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) или целевого белка, описанного в одном из патента США № 8,729,263, публикации заявки на патент США № 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972, WO 2021/174164, WO 2021/174165 и WO 2021/174174. В некоторых вариантах осуществления соединение, целевая нуклеиновая кислота (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) или целевой белок, описанный в данном документе, представляет собой соединение, целевую нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) или целевой белок, описанный в одной из публикации заявки на патент США № 8,729,263, публикации заявки на патент США № 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917 и WO 2019/199972, WO 2021/174164, WO 2021/174165 и WO 2021/174174, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

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

Подробное описание

*Выбранные химические определения*

Определения конкретных функциональных групп и химические термины описаны более подробно ниже. Химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75<sup>th</sup> Ed., внутренняя сторона обложки, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в нем. 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*, 5<sup>th</sup> 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*, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Используемые здесь сокращения имеют общепринятое значение в химическом и биологическом уровне техники. Химические структуры и формулы, изложенные в данном документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической

валентности, известными в химических областях техники.

Если указан диапазон значений, он должен охватывать каждое значение и субдиапазон в пределах диапазона. Например, предусмотрено, что «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил» охватывает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> и C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

Предусмотрено, что следующие термины имеют значения, представленные ниже, и пригодны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

Как используется в данном документе, термин «алкил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной группы, которая имеет от 1 до 24 атомов углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 12 атомов углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 8 атомов углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода («C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкил»). В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1 атом углерода («C<sub>1</sub> алкил»). Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильных групп включают метил (C<sub>1</sub>), этил (C<sub>2</sub>), н-пропил (C<sub>3</sub>), изопропил (C<sub>3</sub>), н-бутил (C<sub>4</sub>), трет-бутил (C<sub>4</sub>), втор-бутил (C<sub>4</sub>), изобутил (C<sub>4</sub>), н-пентил (C<sub>5</sub>), 3-пентанил (C<sub>5</sub>), амил (C<sub>5</sub>), неопентил (C<sub>5</sub>), 3-метил-2-бутанил (C<sub>5</sub>), третичный амил (C<sub>5</sub>) и н-гексил (C<sub>6</sub>). Дополнительные примеры алкильных групп включают н-гептил (C<sub>7</sub>), н-октил (C<sub>8</sub>) и т. п. Каждый пример алкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, т. е. незамещенным («незамещенный алкил») или замещенным («замещенный алкил») одним или более заместителями; например, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкил (например, -CH<sub>3</sub>). В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил.

Как используется в данном документе, «алкенил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, которая имеет от 2 до 24 атомов углерода, одну или более двойных углерод-углеродных связей и не имеет тройных связей («C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил»). В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет 2 атома углерода («C<sub>2</sub> алкенил»). Одна или более двойных углерод-углеродных связей могут быть внутренними (например, в 2-бутениле) или концевыми (например, в 1-бутениле). Примеры C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенильных групп включают этенил (C<sub>2</sub>), 1-пропенил (C<sub>3</sub>), 2-пропенил (C<sub>3</sub>), 1-бутенил (C<sub>4</sub>), 2-бутенил (C<sub>4</sub>), бутаденил (C<sub>4</sub>) и т. п. Примеры C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенильных групп включают вышеупомянутые C<sub>2-4</sub> алкенильные группы, а также пентенил (C<sub>5</sub>), пентаденил (C<sub>5</sub>), гексенил (C<sub>6</sub>) и тому подобные. Дополнительные примеры алкенила

включают гептенил (C<sub>7</sub>), октенил (C<sub>8</sub>), октатриенил (C<sub>8</sub>) и т. п. Каждый пример алкенильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный алкенил») или замещенным («замещенный алкенил») одним или более заместителями; *например*, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> алкенил. В определенных вариантах осуществления алкенильная группа представляет собой замещенный C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил.

Как используется в данном документе, термин «алкинил» относится к радикалу неразветвленной или разветвленной углеводородной группы, которая имеет от 2 до 24 атомов углерода, одну или более тройных углерод-углеродных связей («C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 10 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 8 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил»). В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа имеет 2 атома углерода («C<sub>2</sub> алкинил»). Одна или более тройных углерод-углеродных связей может быть внутренней (например, в 2-бутиниле) или концевой (например, в 1-бутиниле). Примеры C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинильных групп включают этинил (C<sub>2</sub>), 1-пропинил (C<sub>3</sub>), 2-пропинил (C<sub>3</sub>), 1-бутинил (C<sub>4</sub>), 2-бутинил (C<sub>4</sub>) и т. п. Каждый пример алкинильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный алкинил») или замещенным («замещенный алкинил») одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой незамещенный C<sub>2-10</sub> алкинил. В определенных вариантах осуществления алкинильная группа представляет собой замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил.

Как используется в данном документе, термин «галогеналкил» относится к нециклической стабильной неразветвленной или разветвленной цепи или их комбинациям, включающим по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один галоген, выбранный из группы, состоящей из F, Cl, Br и I. Атом(ы) галогена F, Cl, Br и I могут быть расположены в любом положении галогеналкильной группы. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения: -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-Cl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CF<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(Br)-CH<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>. Каждый пример галогеналкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный галогеналкил») или замещенным («замещенный галогеналкил») одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем.

Как используется в данном документе, термин «гетероалкил» относится к нециклической стабильной неразветвленной или разветвленной цепи или их комбинациям, включающим 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 могут быть необязательно окислены, и гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован. Гетероатом(ы) O, N, P, S и Si может(гут) быть помещен(ы) в любом положении гетероалкильной группы. Примеры гетероалкильных групп включают без ограничения:  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_3$  и  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ . До двух или трех гетероатомов могут быть последовательными, такими как, например,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ . Если упоминается «гетероалкил», а затем упоминаются конкретные гетероалкильные группы, такие как  $-\text{CH}_2\text{O}$ ,  $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  или т. п., следует понимать, что термины гетероалкил и  $-\text{CH}_2\text{O}$  или  $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  не являются избыточными или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы перечислены, чтобы добавить ясность. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует интерпретировать в данном документе как исключение конкретных гетероалкильных групп, таких как  $-\text{CH}_2\text{O}$ ,  $-\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$  или т. п. Каждый пример гетероалкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный гетероалкил») или замещенным («замещенный гетероалкил») одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей или 1 заместителем.

Как используется в данном документе, «арил» относится к радикалу моноциклической или полициклической (*например*, бициклической или трициклической)  $4n+2$  ароматической кольцевой системе (*например*, которая имеет 6, 10 или 14  $\pi$  электронов, разделенных в циклической системе), имеющей 6-14 кольцевых атомов углерода и ноль гетероатомов, обеспеченных в ароматической кольцевой системе (« $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$  арил»). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет шесть атомов углерода в кольце (« $\text{C}_6$  арил»; *например*, фенил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет десять атомов углерода в кольце (« $\text{C}_{10}$  арил»; *например*, нафтил, такой как 1-нафтил и 2-нафтил). В некоторых вариантах осуществления арильная группа имеет четырнадцать атомов углерода в кольце (« $\text{C}_{14}$  арил»; *например*, антрацил). Арильная группа может быть описана как, например,  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$ -членный арил, где термин «членный» относится к неводородным атомам кольца внутри фрагмента. Арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил. Каждый пример арильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный арил») или замещенным («замещенный арил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой незамещенный  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$  арил. В определенных вариантах осуществления арильная группа представляет собой замещенный  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{14}$  арил.

Как используется в данном документе, «гетероарил» относится к радикалу 5-10 членной моноциклической или бициклической  $4n+2$  ароматической кольцевой системой (*например*, которая имеет 6 или 10  $\pi$  электронов, разделенных в циклической системе), имеющей кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатома, представленные в ароматической кольцевой системе, где каждый гетероатом независимо выбран из азота,

кислорода и серы («5-10-членный гетероарил»). В гетероарильных группах, что содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероарильные бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероарил» также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится либо на арильном, либо на гетероарильном кольце, и в таких случаях количество членов кольца обозначает количество членов кольца в конденсированной (арильной/гетероарильной) кольцевой системе. В бициклических гетероарильных группах, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (*например*, индолил, хинолинил, карбазолил и *т. п.*), точка присоединения может находиться на любом кольце, т. е. на кольце с гетероатомом (*например*, 2-индолил) или кольцо, которое не содержит гетероатом (*например*, 5-индолил). Гетероарильная группа может быть описана как, например 6-10-членный гетероарил, где термин «членный» относится к неводородным атомам внутри фрагмента. Каждый пример гетероарильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный гетероарил») или замещенным («замещенный гетероарил») одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, от 1 до 3 заместителей 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, бензоизуфуранил, 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.

Как используется в данном документе, «циклоалкил» относится к радикалу неароматической циклической углеводородной группы, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов углерода («C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил») и ноль гетероатомов в неароматической кольцевой системе. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 8 атомов углерода в кольце («C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце («C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 атомов углерода в кольце («C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил»). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 5 до 10 атомов углерода в кольце («C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил»). Циклоалкильная группа может быть описана как, например, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-членный циклоалкил, где термин «членный» относится к неводородным атомам кольца внутри фрагмента. Иллюстративные C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильные группы включают без ограничения циклопропил (C<sub>3</sub>), циклопропенил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклобутенил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклопентенил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), циклогексенил (C<sub>6</sub>), циклогексадиенил (C<sub>6</sub>) и т. п. Иллюстративные C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкильные группы включают без ограничения вышеупомянутые C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильные группы, а также циклогептил (C<sub>7</sub>), циклогептенил (C<sub>7</sub>), циклогептадиенил (C<sub>7</sub>), циклогептатриенил (C<sub>7</sub>), циклооктил (C<sub>8</sub>), циклооктенил (C<sub>8</sub>), кубанил (C<sub>8</sub>), бицикло[1.1.1]пентанил (C<sub>5</sub>), бицикло[2.2.2]октанил (C<sub>8</sub>), бицикло[2.1.1]гексанил (C<sub>6</sub>), бицикло[3.1.1]гептанил (C<sub>7</sub>) и т. п. Иллюстративные C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкильные группы включают без ограничения вышеупомянутые C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкильные группы, а также циклононил (C<sub>9</sub>), циклононенил (C<sub>9</sub>), циклодецил (C<sub>10</sub>), циклодеценил (C<sub>10</sub>), октагидро-1*H*-инденил (C<sub>9</sub>), декагидронафтаденил (C<sub>10</sub>), спиро[4.5]деканил (C<sub>10</sub>) и т. п. Как следует из вышеприведенных примеров, в определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа является либо моноциклической («моноциклический циклоалкил»), либо содержит конденсированную, с мостиковыми связями или спирокольцевую систему, такую как бициклическая система («бициклический циклоалкил»), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. «Циклоалкил» также включает кольцевые системы, где циклоалкильное кольцо, как определено выше, является конденсированным с одной или более арильными группами, где точка присоединения находится на циклоалкильном кольце, и в таких случаях количество атомов углерода по-прежнему обозначает количество атомов углерода в циклоалкильной кольцевой системе. Каждый пример циклоалкильной группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный циклоалкил») или замещенным («замещенный циклоалкил») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой незамещенный C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил. В определенных вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой замещенный C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклоалкил.

«Гетероциклил», как используется в данном документе, относится к радикалу 3-16-

членной неароматической кольцевой системы, имеющей кольцевые атомы углерода и от 1 до 8 кольцевых гетероатомов, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, серы, бора, фосфора и кремния («3-16-членный гетероцикл»). В гетероарильных группах, которые содержат один или более атомов азота, точкой присоединения может быть атом углерода или азота, как позволяет валентность. Гетероциклическая группа может быть либо моноциклической («моноциклический гетероцикл»), либо конденсированной, с мостиковой связью или спирокольцевой системой, такой как бициклическая система («бициклический гетероцикл»), и может быть насыщенной или может быть частично ненасыщенной. Гетероциклические бициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. «Гетероцикл» также включает кольцевые системы, в которых гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более циклоалкильными группами, где точка присоединения находится либо на циклоалкильном, либо на гетероциклическом кольце, или кольцевые системы, где гетероциклическое кольцо, как определено выше, конденсировано с одной или более арильными или гетероарильными группами, где точка присоединения находится на гетероциклическом кольце, и в таких случаях число членов кольца продолжает обозначать количество членов кольца в гетероциклической кольцевой системе. Гетероциклическая группа может быть описана как, например, 3-7-членный гетероцикл, где термин «членный» относится к неводородным кольцевым атомам, т. е. к углероду, азоту, кислороду, сере, бору, фосфору и кремнию внутри фрагмента. Каждый пример гетероциклической группы может быть независимо необязательно замещенным, *т. е.* незамещенным («незамещенный гетероцикл») или замещенным («замещенный гетероцикл») одним или более заместителями. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой незамещенный 3-16-членный гетероцикл. В определенных вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой замещенный 3-16-членный гетероцикл.

Иллюстративные 3-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азирдинил, оксиранил, тиоренил. Иллюстративные 4-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения диоксоланил, оксасульфуранил, дисульфуранил и оксазолидин-2-он. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, содержащие три гетероатома, включают без ограничения триазаолидинил, оксадиазаолидинил и триадиазаолидинил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения пиперидинил (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил), тетрагидропиранил,

дигидропиридинил, пиридинонил (например, 1-метилпиридин-2-онил) и тианил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения пиперазинил, морфолинил, пиридазинонил (2-метилпиридазин-3-онил), пиримидинонил (например, 1-метилпиримидин-2-онил, 3-метилпиримидин-4-онил), дитианил, диоксанил. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают без ограничения триазинанил. Иллюстративные 7-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азепанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные 8-членные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают без ограничения азоканил, оксеканил и тиоканил. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с  $C_6$  арильным кольцом (также называемым в данном документе 5,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, бензоксазолинонил и т. п. Иллюстративные 5-членные гетероциклические группы, конденсированные с гетероциклическим кольцом (также называемым в данном документе 5,5-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения октагидропирролопирролил (например, октагидропирроло[3,4-с]пирролил) и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с гетероциклическим кольцом (также называемым 4,6-членное гетероциклическое кольцо), включают без ограничения диазаспирононил (например, 2,7-диазаспиро[3.5]нонил). Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с арильным кольцом (также называемым в данном документе 6,6-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и т. п. Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемым в данном документе 6,7-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения азабициклооктанил (например, (1,5)-8-азабицикло[3.2.1]октанил). Иллюстративные 6-членные гетероциклические группы, конденсированные с циклоалкильным кольцом (также называемым в данном документе 6,8-бициклическое гетероциклическое кольцо), включают без ограничения азабициклононил (например, 9-азабицикло[3.3.1]нонил).

Термины «алкилен», «алкенилен», «алкинилен», «галогеналкилен», «гетероалкилен», «циклоалкилен» или «гетероциклилен», отдельно или в составе 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 как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена. Алкиленовая, алкениленовая, алкиниленовая, галогеналкиленовая, гетероалкиленовая, циклоалкиленовая или гетероциклиленовая группа может быть описана 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 неводородным атомам во фрагменте. В случае гетероалкиленовых и гетероциклиленовых групп гетероатомы также могут занимать или один, или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Кроме того, ориентация линкерной группы не подразумевается направлением, в котором записана формула линкерной группы. Например, формула  $-C(O)_2R'$  - может представлять оба  $-C(O)_2R'$  - и  $-R'C(O)_2-$ .

Как используется в данном документе, термины «циано» или «-CN» относятся к заместителю, имеющему атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например,  $C\equiv N$ .

Как используется в данном документе, термины «галоген» или «гало» относятся к фтору, хлору, бромю или йоду.

Как используется в данном документе, термин «гидрокси» относится к -ОН.

Как используется в данном документе, термин «нитро» относится к заместителю, имеющему два атома кислорода, связанные с атомом азота, например,  $-NO_2$ .

Как используется в данном документе, термин «нуклеотидное основание», используемое в данном документе, представляет собой азотсодержащие биологические соединения, связанные с сахаром внутри нуклеозида - основного строительного блока дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Первичными, или встречающимися в природе, нуклеотидными основаниями являются цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), сокращенно называемые С, G, А, Т и U, соответственно. Поскольку А, G, С и Т присутствуют в ДНК, эти молекулы называются ДНК-основаниями; А, G, С и U называются РНК-основаниями. Аденин и гуанин принадлежат к классу молекул с двумя кольцами, называемых пуринами (сокращенно R). Цитозин, тимин и урацил - все они являются пиримидинами. Другие нуклеотидные основания, которые не действуют как нормальные части генетического кода, называются неприродными. В одном варианте осуществления нуклеотидное основание может быть химически модифицировано, например, алкилом (например, метилом), галогеном, -О-алкилом или другой модификацией.

Как используется в данном документе, термин «нуклеиновая кислота» относится к дезоксирибонуклеиновым кислотам (ДНК) или рибонуклеиновым кислотам (РНК) и их полимерам в одно- или двухцепочечной форме. Термин «нуклеиновая кислота» включает ген, кДНК, пре-мРНК или мРНК. 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, обладающие свойствами связывания, аналогичными свойствам эталонной нуклеиновой кислоты, и метаболизирующиеся аналогично нуклеотидам природного происхождения. Если не указано иное, конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также неявно

охватывает ее консервативно модифицированные варианты (*например*, замены вырожденных кодонов), аллели, ортологи, SNP и комплементарные последовательности, а также явно указанную последовательность.

Как используется в данном документе, «оксо» относится к карбонилу, т. е. -C(O)-.

Символ «  », как используется в данном документе по отношению к соединению по формуле (I), (II) или (III), относится к точке присоединения к другому фрагменту или функциональной группе в соединении.

Алкильные, алкенильные, алкинильные, галогеналкильные, гетероалкильные, циклоалкильные, гетероциклические, арильные и гетероарильные группы, как определено в данном документе, являются необязательно замещенными. Как правило, термин «замещенный», предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что по меньшей мере один водород, присутствующий в группе (*например*, атом углерода или азота), заменен допустимым заместителем, *например*, заместителем который после замещения приводит к образованию стабильного соединения, *например*, соединения, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление или другая реакция. Если не указано иное, «замещенная» группа имеет заместитель в одном или более замещаемых положениях группы, и если более чем одно положение в любой данной структуре замещено, заместитель является одинаковым или различным в каждом положении. Предполагается, что термин «замещенный» включает замещение всеми допустимыми заместителями органических соединений, такими как любой из заместителей, описанных в данном документе, что приводит к образованию стабильного соединения. В настоящем изобретении рассматриваются любые и все такие комбинации, чтобы получить стабильное соединение. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любой подходящий заместитель, как описано в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов и приводят к образованию стабильного фрагмента.

Два или более заместителей необязательно могут быть присоединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкильных или гетероциклических групп. Такие так называемые кольцообразующие заместители обычно, хотя и не обязательно, обнаруживаются присоединенными к циклической основной структуре. В одном варианте осуществления кольцообразующие заместители присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два кольцообразующих заместителя, присоединенные к смежным элементам членам основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления кольцообразующие заместители присоединены к одному члену основной структуры. Например, два кольцообразующих заместителя, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте осуществления кольцообразующие заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

Соединения, представленные в данном документе, могут существовать в одной или

более конкретных геометрических, оптических, энантиомерных, диастериомерных, эпимерных, стереоизомерных, таутомерных, конформационных или аномерных формах, включая без ограничения: цис- и транс-формы; E- и Z-формы; эндо- и экзо-формы; R-, S- и мезо-формы; D- и L-формы; d- и l-формы; (+) и (-) формы; кето-, енол- и енолят-формы; син- и анти-формы; синклинальные и антиклинальные формы;  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы; аксиальные и экваториальные формы; формы лодки, кресла, твиста, конверта и полукресла; и их комбинации, в дальнейшем совместно именуемые «изомеры» (или «изомерные формы»).

Описанные в данном документе соединения могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в разнообразных изомерных формах, например, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, соединения, описанные в данном документе, могут находиться в форме индивидуального энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут находиться в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или более стереоизомерами. В одном варианте осуществления стереохимия, изображенная в соединении, является относительной, а не абсолютной. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая высокоэффективную хиральную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. 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). Настоящее изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в данном документе, в виде индивидуальных изомеров, по сути не содержащих других изомеров, и, альтернативно, в виде смесей разнообразных изомеров.

Как используется в данном документе, чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (т. е. находится в энантиомерном избытке). Другими словами, «S» форма соединения по сути не содержит «R» формы соединения и, таким образом, находится в энантиомерном избытке по отношению к «R» форме. Термин «энантиомерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение содержит более чем 75% по весу, более чем 80% по весу, более чем 85% по весу, более чем 90% по весу, более чем 91% по весу, более чем 92% по весу, более чем 93% по весу, более чем 94% по весу, более чем 95% по весу, более чем 96% по весу, более чем 97% по весу, более чем 98% по весу, более чем 99% по весу, более чем 99,5% по весу или более чем 99,9% по весу энантиомера. В определенных вариантах осуществления значения веса основаны на общем весе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В представленных в данном документе композициях может присутствовать энантиомерно чистое соединение с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая энантиомерно чистое R-

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

В некоторых вариантах осуществления диастереомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая диастереомерно чистое экзосоединение, может включать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% диастереомерно чистого экзосоединения. В определенных вариантах осуществления диастереомерно чистое экзосоединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% по весу экзосоединения и по меньшей мере около 5% по весу эндосоединения от общего веса соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая диастереомерно чистое эндосоединение, может содержать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% диастереомерно чистого эндосоединения. В определенных вариантах осуществления диастереомерно чистое эндосоединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% по весу эндосоединения и по меньшей мере около 5% по весу экзосоединения от общего веса соединения.

В некоторых вариантах осуществления изомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, содержащая изомерно чистое экзосоединение, может включать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% изомерно чистого экзосоединения. В определенных вариантах осуществления изомерно чистое экзосоединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% по весу экзосоединения и по меньшей мере около 5% по весу эндосоединения от общего веса соединения. Например, фармацевтическая композиция, содержащая изомерно чистое эндосоединение, может содержать, например, около 90% вспомогательного вещества и около 10% изомерно чистого эндосоединения. В определенных вариантах осуществления изомерно чистое эндосоединение в таких композициях может, например, содержать по меньшей мере около 95% по весу эндосоединения и по меньшей мере около 5% по весу экзосоединения 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, может также включать одну или более изотопных замен. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D или дейтерий) и  $^3\text{H}$  (Т или тритий); С может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; О может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; N может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ ; F может находиться в любой изотопной форме, включая  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  и т. п.

Подразумевается, что термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в описанных в данном документе соединениях. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения основания могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемого основания, как в чистом виде, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соль натрия, калия, кальция, аммония, органической аминогруппы или магния или аналогичную соль. Если соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислоты могут быть получены приведением в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством требуемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т. п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаляновая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и т. п. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат и т. п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т. п. (см., например, Verge et al, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Определенные конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что позволяет преобразовывать соединения либо в соли присоединения основания, либо кислоты. Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, подходят для настоящего изобретения.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение относится к соединениям в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с получением соединений по настоящему

изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства можно медленно превращать в соединения по настоящему изобретения, если их помещают в трансдермальный пластырь с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Термин «сольват» относится к формам соединения, которые связаны с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация может включать водородное связывание. Традиционные растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, ДМСО, ТГФ, диэтиловый эфир и т. п. Соединения формулы (I), (II) или (III) могут быть получены, *например*, в кристаллической форме и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и дополнительно включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В определенных случаях существует возможность выделения сольвата, например, если одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» охватывает как сольваты в фазе раствора, 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, составляет определенное соотношение с числом молекул соединения в гидрате. Таким образом, гидрат соединения может быть представлен, например, общей формулой  $R \cdot x H_2O$ , где R представляет собой соединение и где x равняется числу более чем 0. Данное соединение может образовывать более одного типа гидрата, включая, *например*, моногидраты (x равняется 1), низшие гидраты (x равняется числу более чем 0 и менее чем 1, *например*, гемигидраты ( $R \cdot 0,5 H_2O$ )) и полигидраты (x равняется числу более чем 1, *например*, дигидраты ( $R \cdot 2 H_2O$ ) и гексагидраты ( $R \cdot 6 H_2O$ )).

Термин «таутомер» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы конкретной структуры соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения  $\pi$ -электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро взаимопревращаются при обработке или кислотой, или основанием. Другим примером таутомерии является аци- и нитро-формы фенилнитрометана, которые также образуются при обработке кислотой или основанием. Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической реакционной способности и биологической активности рассматриваемого соединения.

#### *Другие определения*

Следующие определения являются более общими терминами, используемыми в настоящем изобретении.

Формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (*например*,

по меньшей мере одному) грамматического объекта. 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 «около», как используется в данном документе, означает в пределах типичных диапазонов допустимых значений в данной области техники. Например, «около» можно понимать как около 2 стандартных отклонений от среднего значения. В определенных вариантах осуществления около означает  $\pm 10\%$ . В определенных вариантах осуществления около означает  $\pm 5\%$ . Если «около» стоит перед рядом чисел или диапазоном, подразумевается, что «около» может модифицировать каждое из чисел в ряду или диапазоне.

«Приобрести» или «приобретение», как используется в данном документе, относится к получению владения значением, например, числовым значением, или изображением, или физическим объектом (например, образцом), путем «прямого приобретения» или «косвенного приобретения» значения или физического объекта. «Непосредственное приобретение» означает выполнение способа (например, выполнение аналитического способа или протокола) с целью получения значения или физического объекта. «Косвенное приобретение» относится к получению значения или физического объекта от другой стороны или источника (например, независимой лаборатории, которая непосредственно приобрела физический объект или значение). Непосредственное приобретение значения или физического объекта включает выполнение способа, который включает физическое изменение физического вещества или применение механизма или устройства. Примеры непосредственного приобретения значения включают получение образца от человека. Непосредственное приобретение значения включает осуществление способа, в котором используется механизм или устройство, например, масс-спектрометр, для регистрации масс-спектрометрических данных.

Термины «вводить», «введение» или «осуществление введения», используемые в данном документе, означают имплантацию, поглощение, проглатывание, инъекцию, вдыхание или иное введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции.

Как используется в данном документе, термины «состояние», «заболевание» и «нарушение» используются взаимозаменяемо.

Термин «эффективное количество» соединения по формуле (I), (II) или (III) относится к количеству, достаточному, чтобы вызвать необходимый биологический ответ, *т. е.* для лечения состояния. Для специалистов в данной области техники очевидно, что эффективное количество соединения по формуле (I), (II) или (III), может варьироваться в зависимости от таких факторов, как необходимый биологический конечный результат, фармакокинетика соединения, состояние, лечение которого проводят, способ введения и возраст и состояние здоровья субъекта. Эффективное количество охватывает терапевтическое и профилактическое лечение. Например, при лечении рака эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может снижать опухолевую

нагрузку или останавливать рост или распространение опухоли.

«Терапевтически эффективное количество» соединения по формуле (I), (II) или (III) представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для отсрочки или минимизации одного или более симптомов, связанных с состоянием. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для минимизации одного или более симптомов, связанных с состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении патологического состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины состояния, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Термины «пептид», «полипептид» и «белок» используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, содержащему аминокислотные остатки, ковалентно связанные пептидными связями. Белок или пептид должен содержать по меньшей мере две аминокислоты и не ограничивается максимальным количеством аминокислот, которые могут в нем содержаться. Полипептиды включают любой пептид или белок, содержащий две или более аминокислот, соединенных друг с другом пептидными связями. Как используется в данном документе, термин относится как к коротким цепям, которые в данной области техники также часто называются пептидами, олигопептидами и олигомерами, например, так и к более длинным цепям, которые в данной области техники обычно называются белками, которых существует множество типов.

«Профилактика», «проводить профилактику» и «осуществление профилактики», как используется в данном документе, относится к лечению, включающему проведение терапии, например, введение соединения, описанного в данном документе (например, соединения по формуле (I), (II) или (III)), до начала заболевания, нарушения или состояния, чтобы предотвратить физическое проявление указанного заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления «профилактика», «проводить профилактику» и «осуществление профилактики» подразумевают, что признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния еще не развились или еще не наблюдались. В некоторых вариантах осуществления лечение включает профилактику, а в других вариантах осуществления не включает.

«Субъект», которому предполагается введение, включает без ограничения людей (*т. е.* мужчин или женщин любой возрастной группы, *например*, пациентов детского возраста (*например*, младенцев, детей, подростков) или взрослых (*например*, молодых взрослых, взрослых среднего возраста или взрослых старшего возраста)) и/или других нечеловекоподобных животных, например, млекопитающих (*например*, приматов (*например*, яванских макак, макак-резус); коммерчески значимых млекопитающих, таких

как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки) и птиц (*например*, коммерчески значимые птицы, такие как куры, утки, гуси и/или индейки). В определенных вариантах осуществления животное является млекопитающим. Животное может быть самцом или самкой и находиться на любой стадии развития. Нечеловеческое животное может быть трансгенным животным.

Как используется в данном документе, термины «лечение», «лечить» и «проведение лечения» относятся к обратному действию, облегчению, задержке начала или ингибированию прогрессирующего одного или более симптомов, проявлений или основной причины заболевания, нарушения или состояния (например, как описано в данном документе), например, путем введения терапии, например, введения соединения, описанного в данном документе (например, соединения по формуле (I), (II) или (III)). В одном варианте осуществления лечение включает уменьшение, обратное действие, облегчение, задержку появления или ингибирование прогрессирующего симптома заболевания, нарушения или состояния. В другом варианте осуществления лечение включает уменьшение, обратное действие, облегчение, задержку появления или ингибирование прогрессирующего проявления заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления лечение включает уменьшение, обратное действие, облегчение, снижение или отсрочку начала основной причины заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах осуществления «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» подразумевают, что развились или наблюдались признаки или симптомы заболевания, нарушения или состояния. В других вариантах осуществления лечение может быть назначено при отсутствии признаков или симптомов заболевания или состояния, например, при профилактическом лечении. Например, лечение можно применять в отношении субъекта с предрасположенностью до появления симптомов (например, с учетом анамнеза симптомов и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после купирования симптомов, например, для замедления или предотвращения повторного появления. Лечение также можно продолжать после купирования симптомов, например, для замедления или предотвращения повторного появления. В некоторых вариантах осуществления лечение включает профилактику, а в других вариантах осуществления не включает.

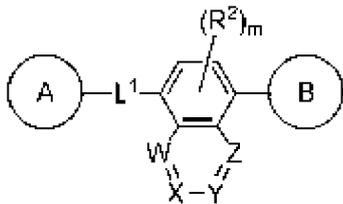
«Пролиферативное заболевание» относится к заболеванию, возникающему вследствие аномального разрастания множества клеток (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть связано с: 1) патологической пролиферацией нормально покоящихся клеток; 2) патологической миграцией клеток из места их нормального расположения (*например*, метастазирование неопластических клеток); 3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (*например*, коллагеназы, желатиназы и эластазы); 4) патологическим ангиогенезом, как при пролиферативной ретинопатии, и метастазе опухолей; или 5) уклонением от иммунного

надзора хозяина и уничтожением неопластических клеток. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают виды рака (*m. e.* «злокачественные новообразования»), доброкачественные новообразования и ангиогенез.

«Непролиферативное заболевание» относится к заболеванию, которое не распространяется в основном за счет аномального размножения клеток. Непролиферативное заболевание может быть связано с любым типом клеток или типом ткани у субъекта. Иллюстративные непролиферативные заболевания включают неврологические заболевания или нарушения (например, заболевание экспансии повторов); аутоиммунные заболевания или нарушения; иммунодефицитные заболевания или нарушения; лизосомные заболевания или нарушения накопления; воспалительные заболевания или нарушения; сердечно-сосудистые состояния, заболевания или нарушения; метаболические заболевания или нарушения; респираторные состояния, заболевания или нарушения; заболевания или нарушения почек и инфекционные заболевания.

#### Соединения

В одном аспекте настоящее раскрытие относится к соединениям формулы (I-a):



(I), или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату,

гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C( $R^{3a}$ ) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z независимо представляет собой N;  $L^1$  отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^4$ )-, -N( $R^4$ )C(O)- или -C(O)N( $R^4$ )-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>,

$\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ;  $\text{R}^{3\text{a}}$  представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ; каждый  $\text{R}^4$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил; каждый  $\text{R}^5$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ; каждый  $\text{R}^6$  независимо представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкинил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{D}}$ ,  $-\text{SR}^{\text{E}}$  или  $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $\text{R}^{11}$ ; каждый  $\text{R}^{\text{A}}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкиленарил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкиленгетероарил,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{D}}$  или  $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{\text{D}}$ ; каждый  $\text{R}^{\text{B}}$  и  $\text{R}^{\text{C}}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ; или  $\text{R}^{\text{B}}$  и  $\text{R}^{\text{C}}$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $\text{R}^7$ ; каждый  $\text{R}^{\text{D}}$  и  $\text{R}^{\text{E}}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкенил,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкинил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  гетероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкиленарил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкиленгетероарил; каждый  $\text{R}^7$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ; каждый  $\text{R}^{11}$  независимо представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -гетероалкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-\text{OR}^{\text{A}}$ ; каждый  $\text{R}^{\text{A}1}$  представляет собой водород или  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

Как в общем случае описано в данном документе, каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $\text{R}^1$ .

В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, например, моноциклический циклоалкил, моноциклический гетероциклил, моноциклический арил или моноциклический гетероарил. Моноциклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов кольца (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов кольца). В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 4-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет

собой 5-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное моноциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой моноциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^1$ .

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой бициклическое кольцо, например, бициклический циклоалкил, бициклический гетероциклил, бициклический арил или бициклический гетероарил. Бициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой бициклическое кольцо, содержащее конденсированную, с мостиковыми связями и спирокольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой бициклическое кольцо, содержащее от 4 до 18 атомов кольца (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 атомов кольца). В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 6-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 7-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 7-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 10-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 11-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 12-членное бициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой бициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^1$ .

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой трициклическое кольцо, например, трициклический циклоалкил, трициклический

гетероциклил, трициклический арил или трициклический гетероарил. Трициклическое кольцо может быть насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (например, ароматическим). В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, содержащее конденсированную, с мостиковыми связями и спирокольцевую систему, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляют собой трициклическое кольцо, содержащее от 6 до 24 атомов кольца (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 атомов в кольце). В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 8-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 10-членное трициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой трициклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>1</sup>.

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

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, например, гетероциклил, содержащий один или более атомов азота. Один или более атомов азота азотсодержащего гетероциклила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащий гетероциклил является моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой гетероциклил, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по

меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероциклил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, содержащий один или более дополнительных гетероатомов, например, один или более из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления один или более атомов азота азотсодержащего гетероциклила является замещенным, например, R<sup>1</sup>.

В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, например, гетероарил, содержащий один или более атомов азота. Один или более атомов азота азотсодержащего гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления азотсодержащий гетероарил является моноциклическим, бициклическим или трициклическим. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой гетероарил, содержащий по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, содержащий 4 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А или В независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, содержащий один или более дополнительных гетероатомов, например, один или более из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления один или более атомов азота азотсодержащего гетероарила является замещенным, например, R<sup>1</sup>.

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

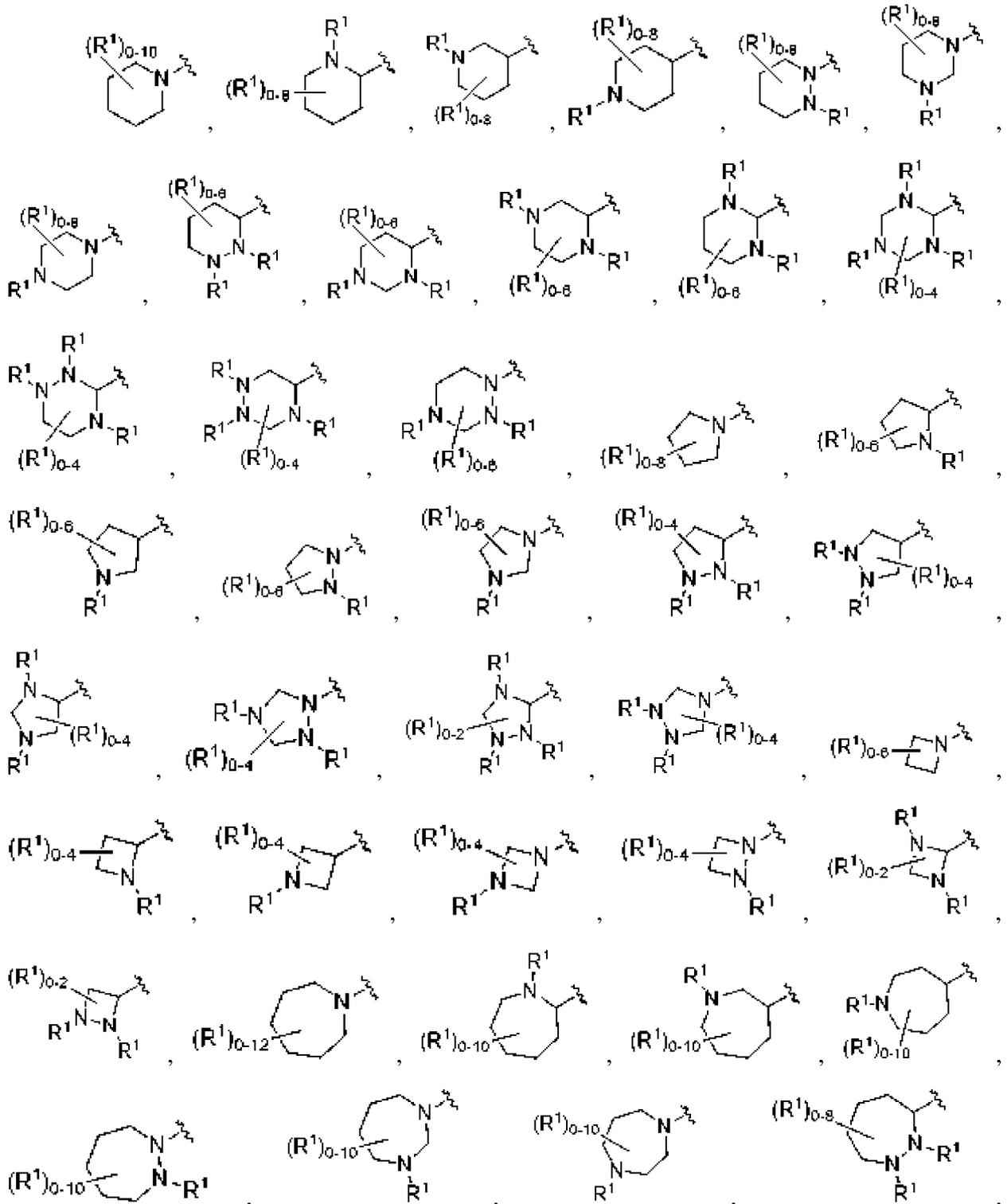
или более атомов азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой 6-членный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

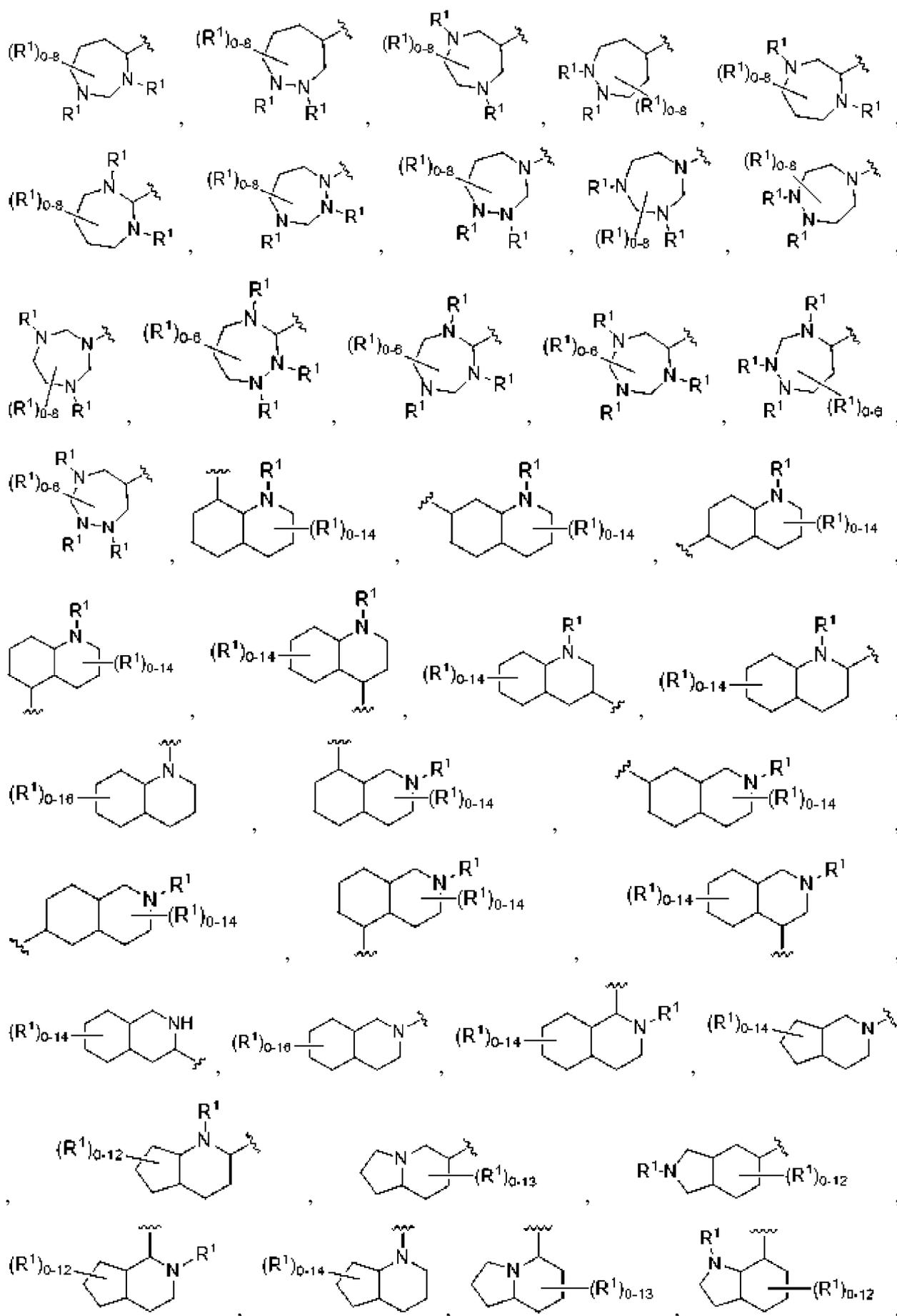
В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, например, 5-членный гетероциклил или гетероарил, содержащий один или более атомов азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероциклил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота. Один или более атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила или гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления один или более атомов азота 5-членного азотсодержащего гетероциклила или гетероарила является замещенным, например,  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 5-членный азотсодержащий гетероциклил или гетероарил, содержащий один или более дополнительных гетероатомов, например, один или более из кислорода, серы, бора, кремния или фосфора.

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой азотсодержащий бициклический гетероарил (например, 9-членный азотсодержащий бициклический гетероарил), который необязательно замещен одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 1 атом азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический

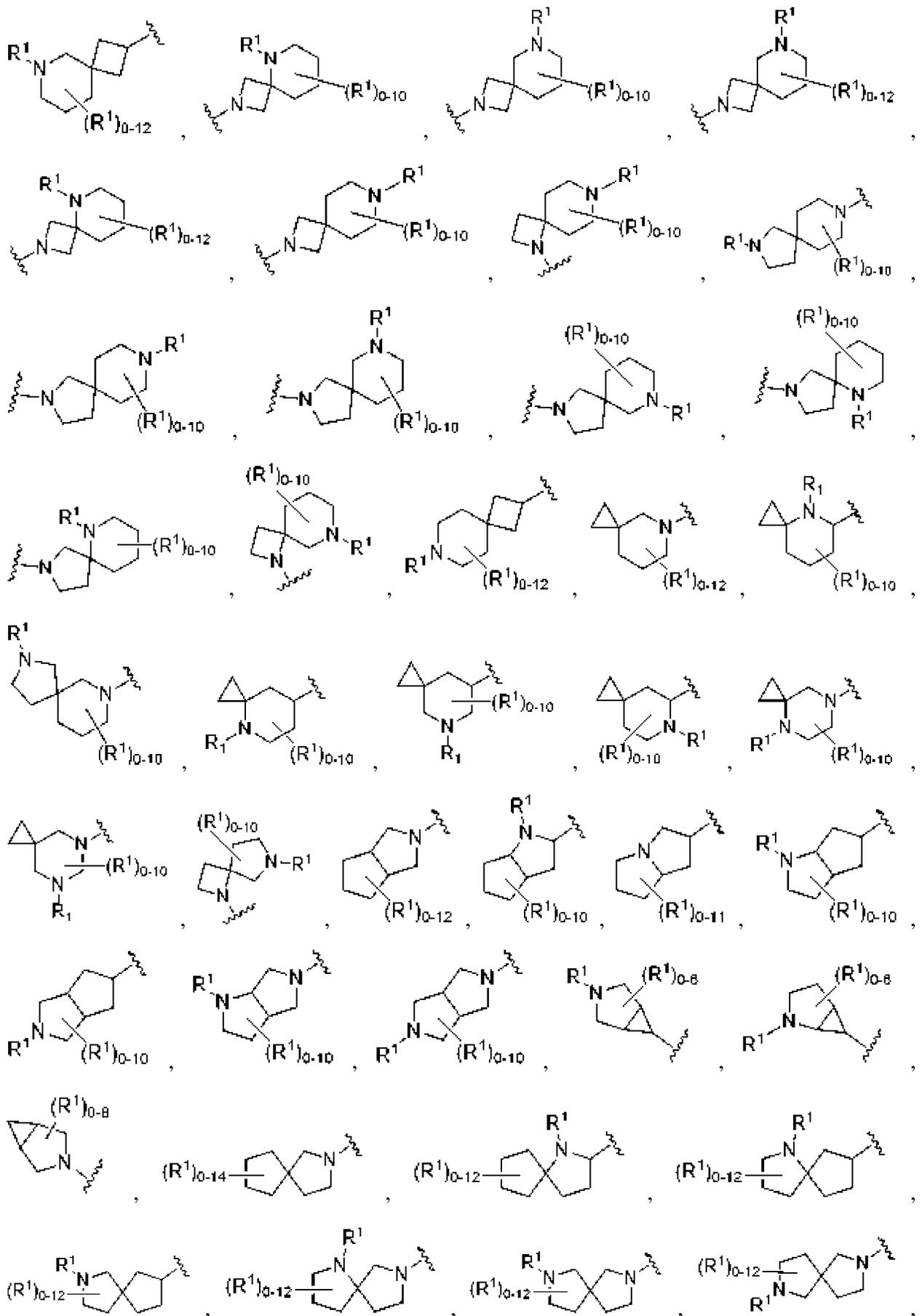
9-членный гетероарил, содержащий 2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 3 атома азота. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический 9-членный гетероарил, содержащий 4 атома азота. Один или более атомов азота 9-членного бициклического гетероарила могут находиться в любом положении кольца. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, замещенный одним или более  $R^1$ .

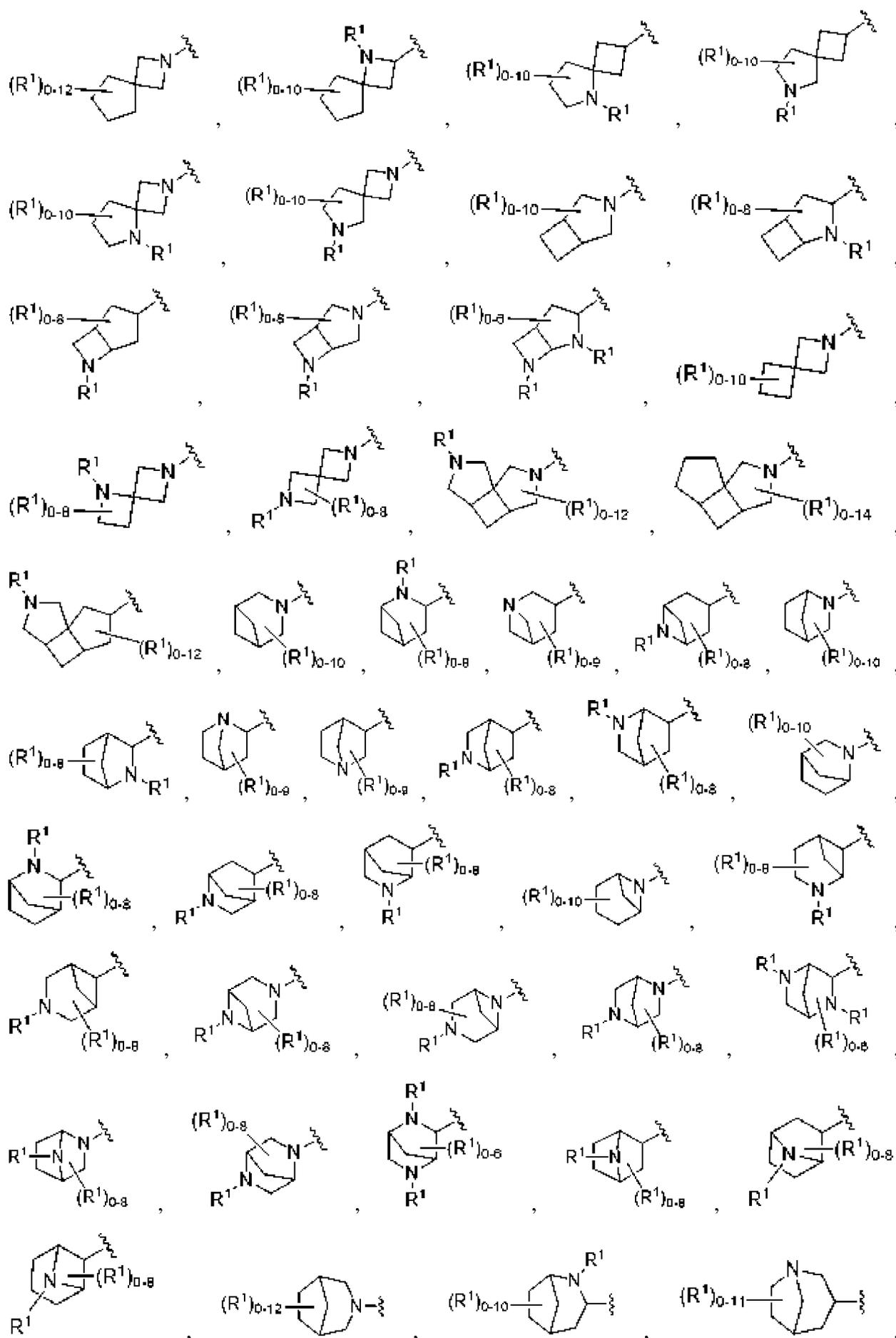
В некоторых вариантах осуществления каждый из А и В независимо выбран из:

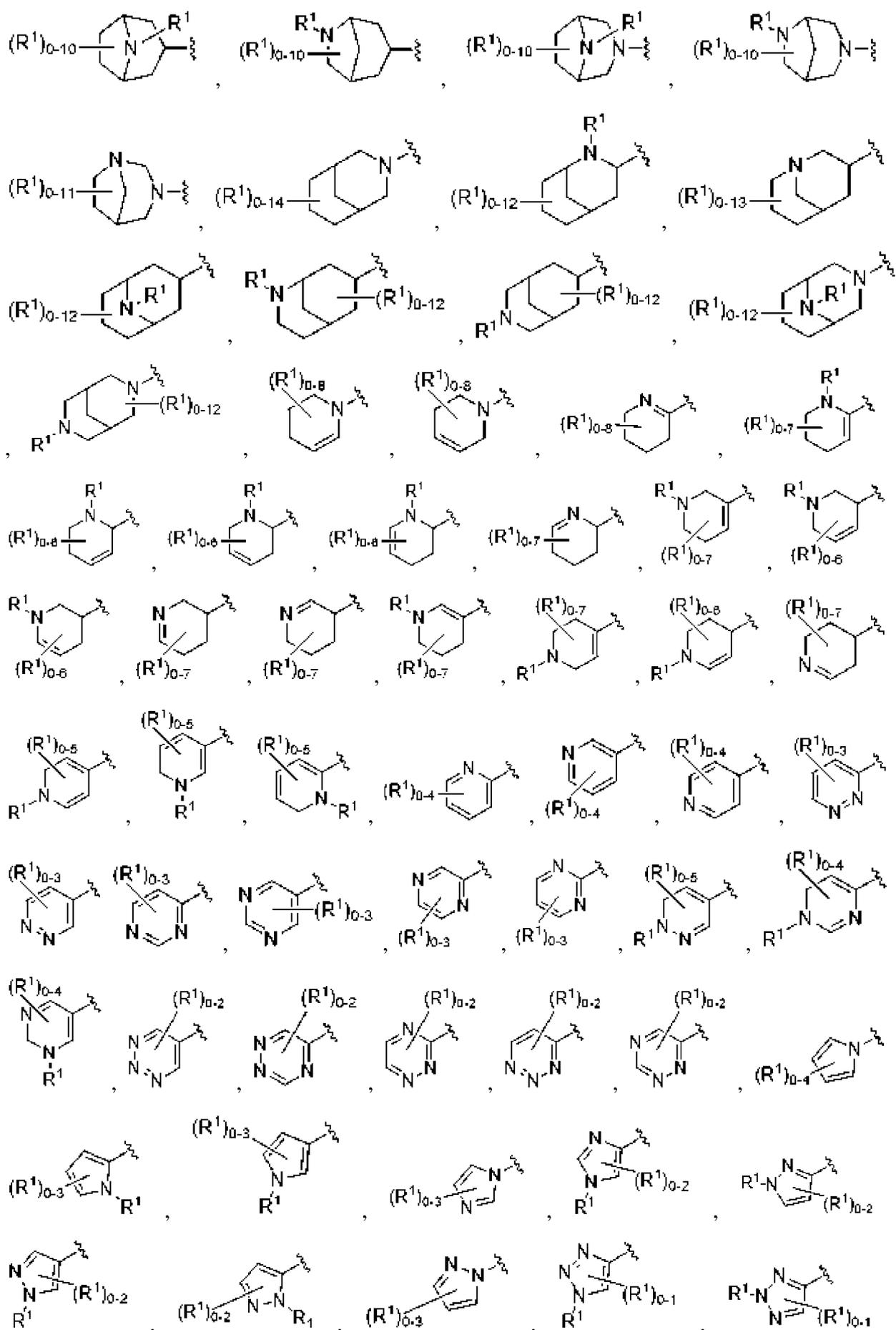


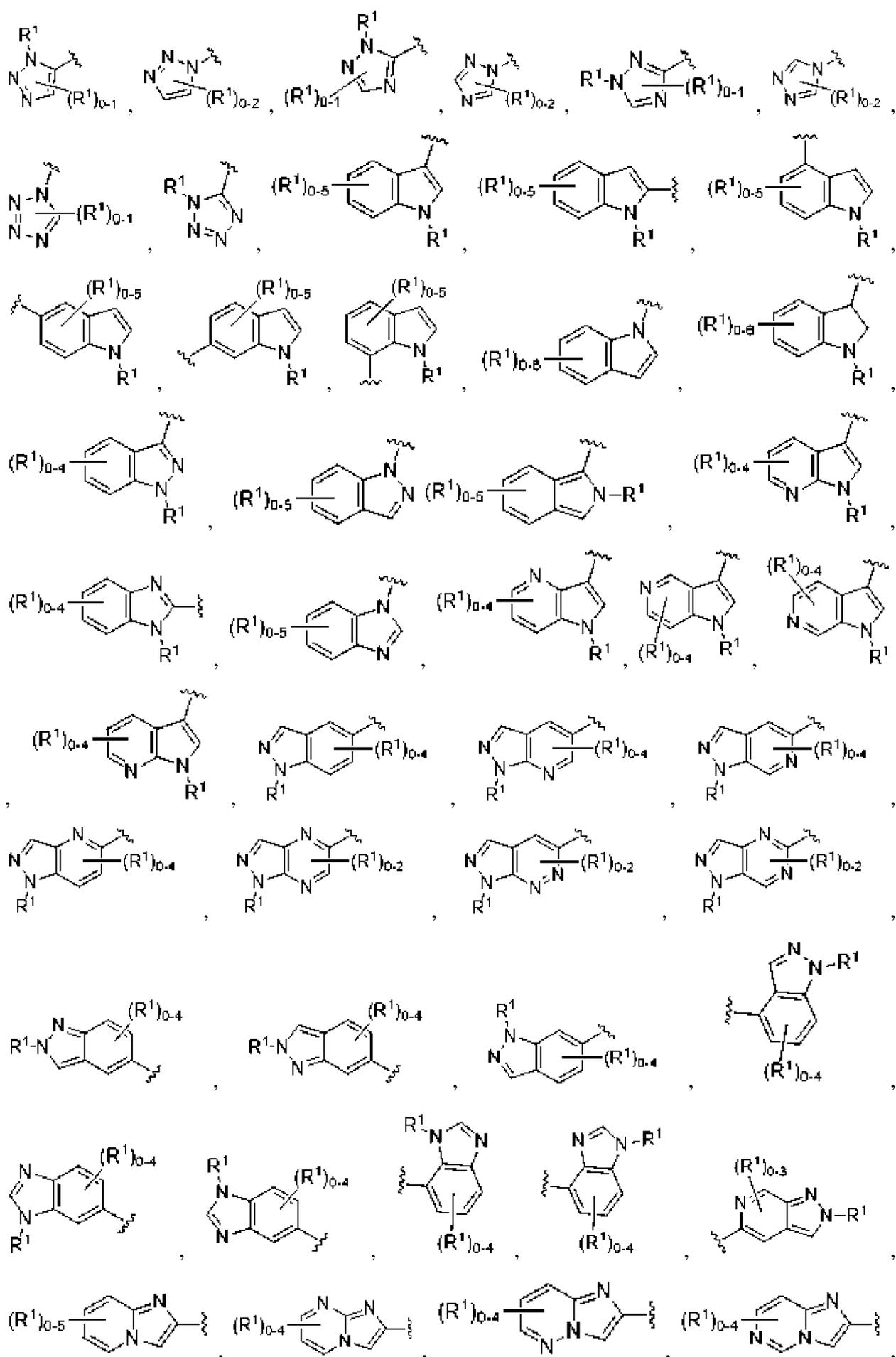


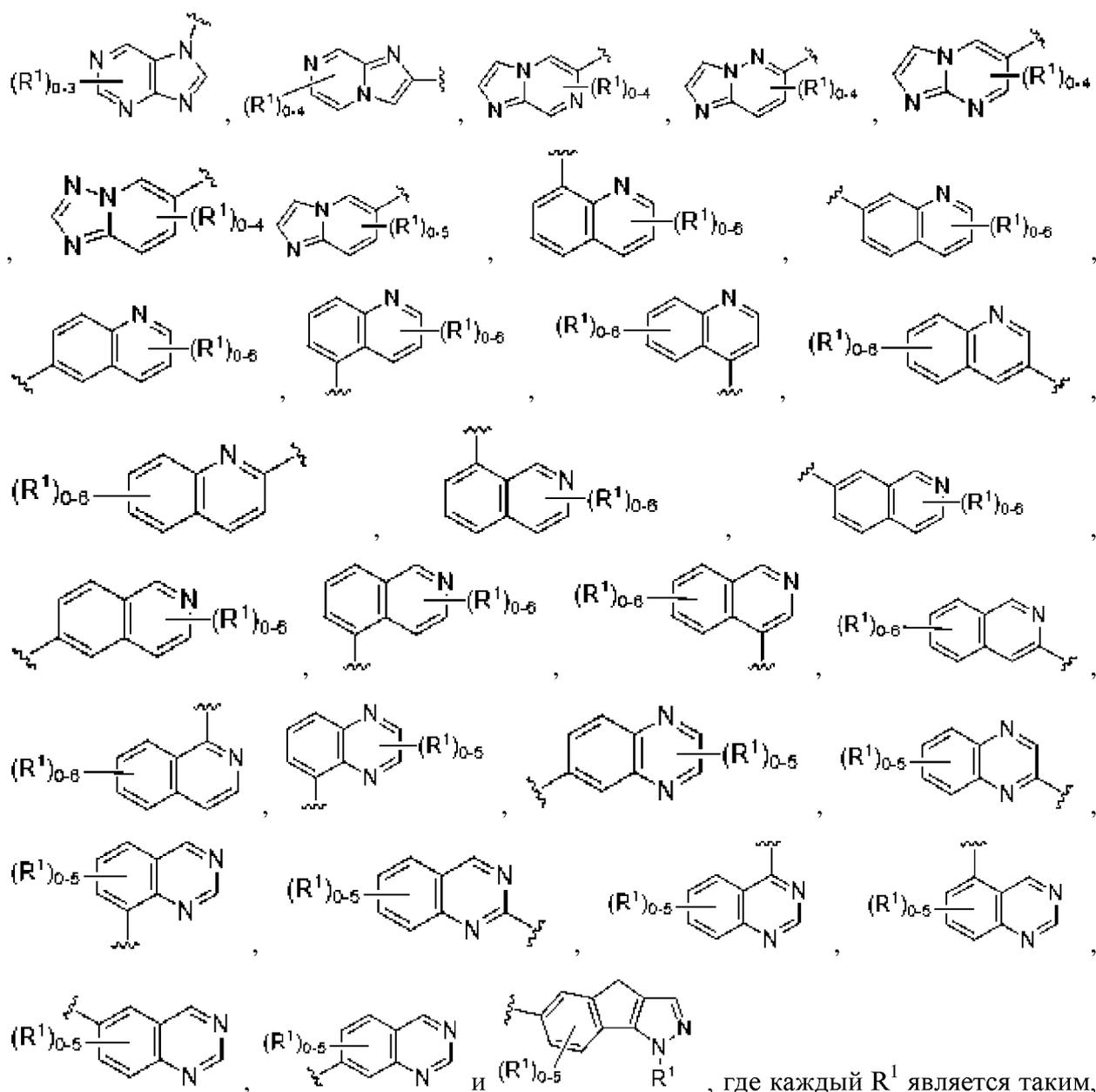






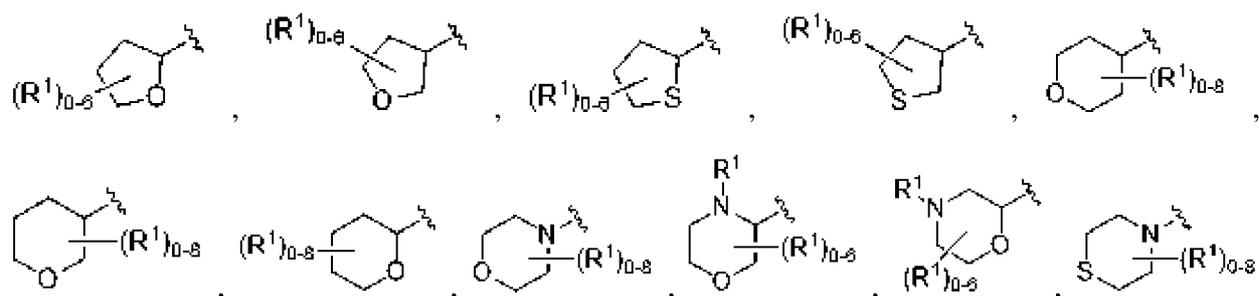


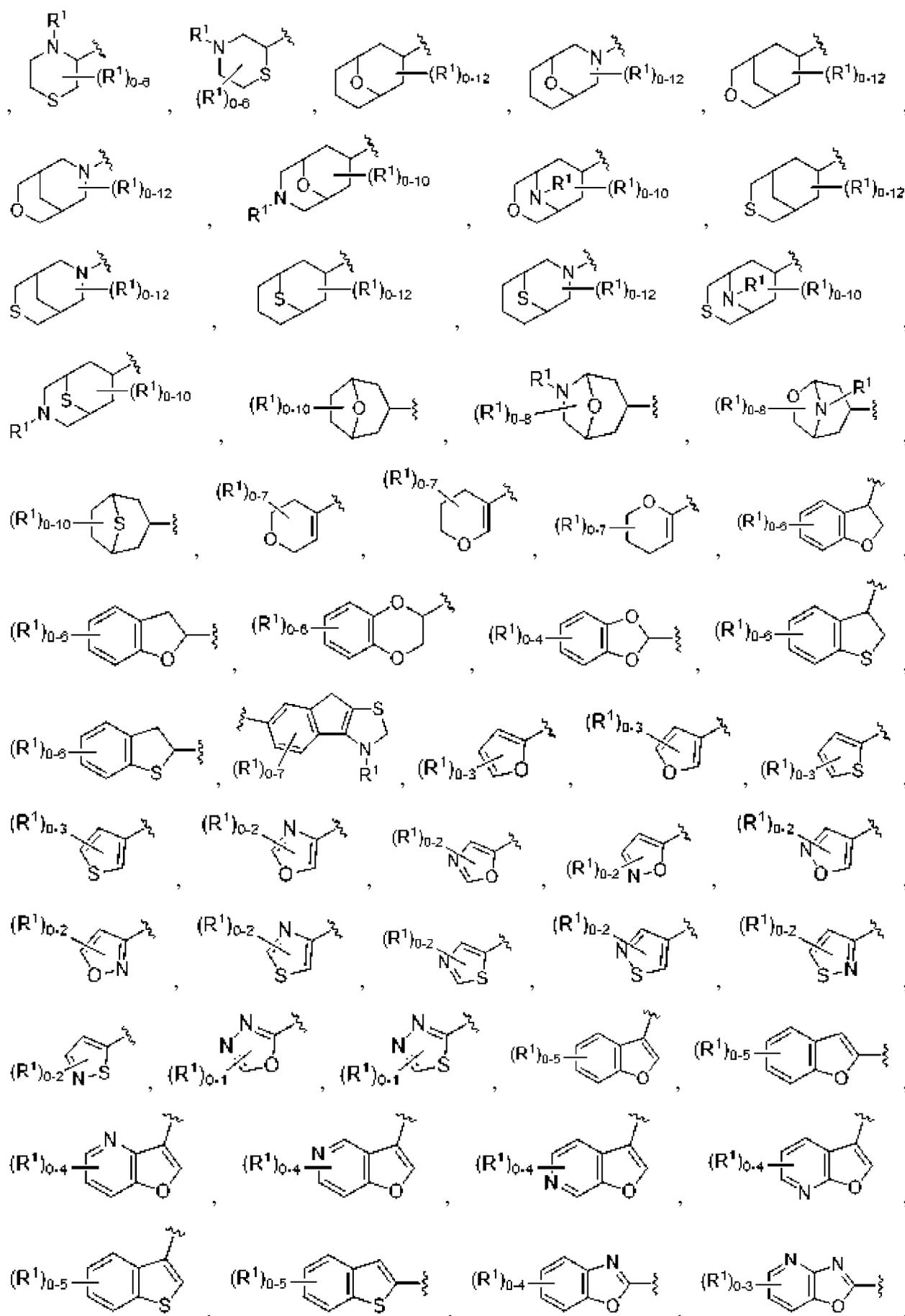


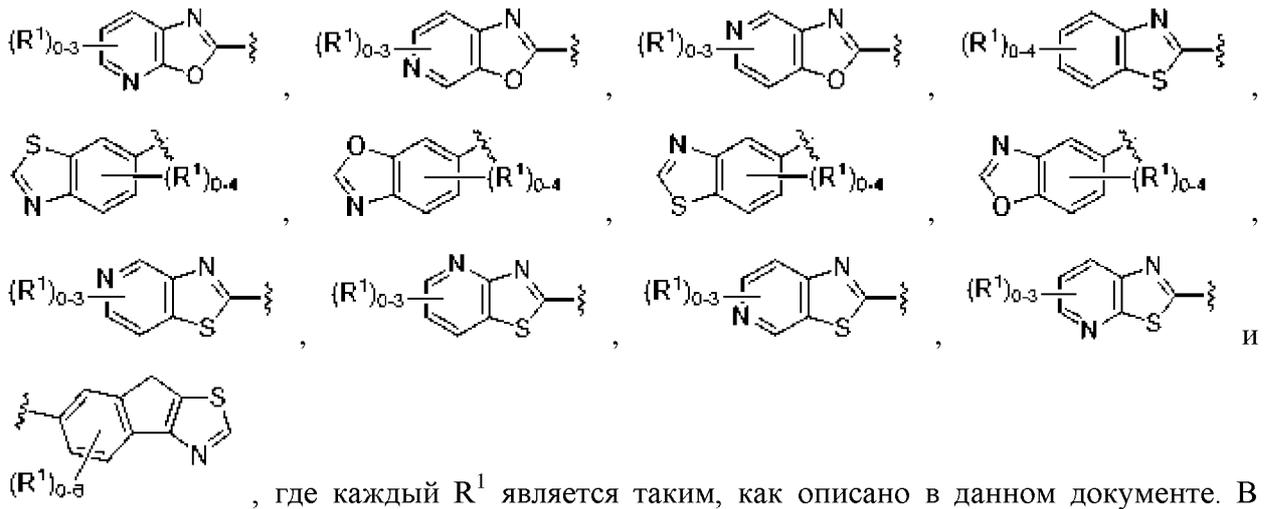


как определено в данном документе. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного или более колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет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

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

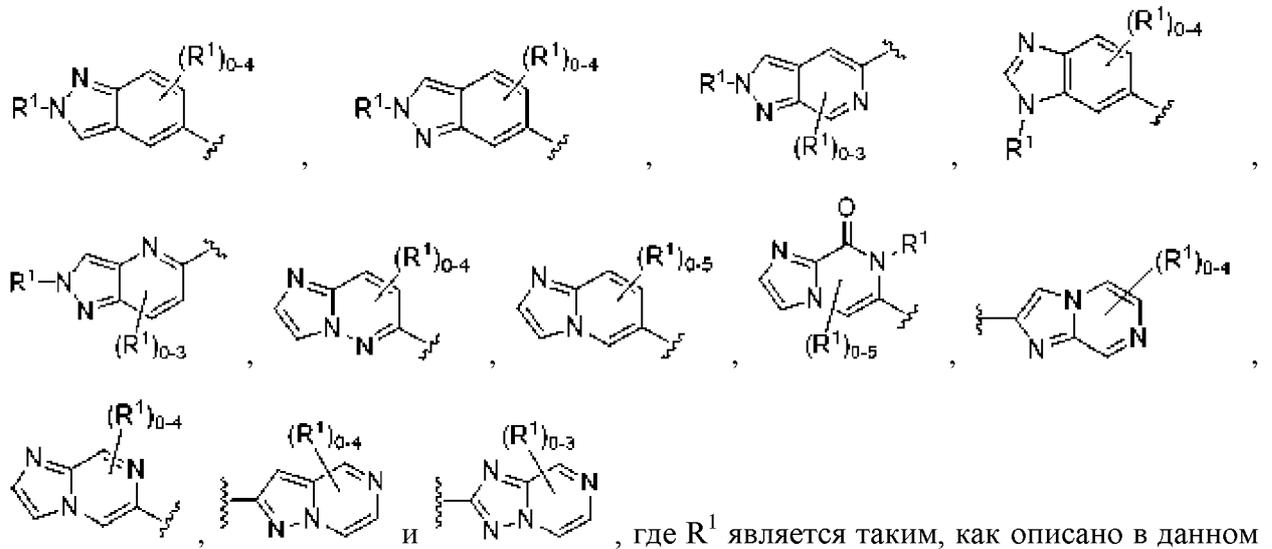




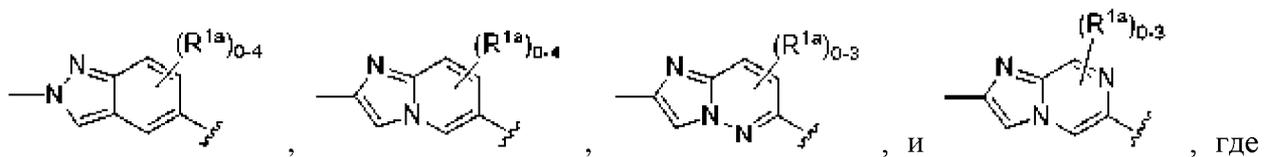


одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное (например, ароматическое) производное одного или более колец, описанных выше. В одном варианте осуществления каждый из А и В независимо представляет собой стереоизомер одного из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

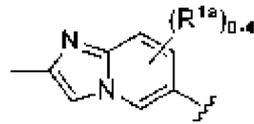
В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо выбран из



документе. В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо выбран из

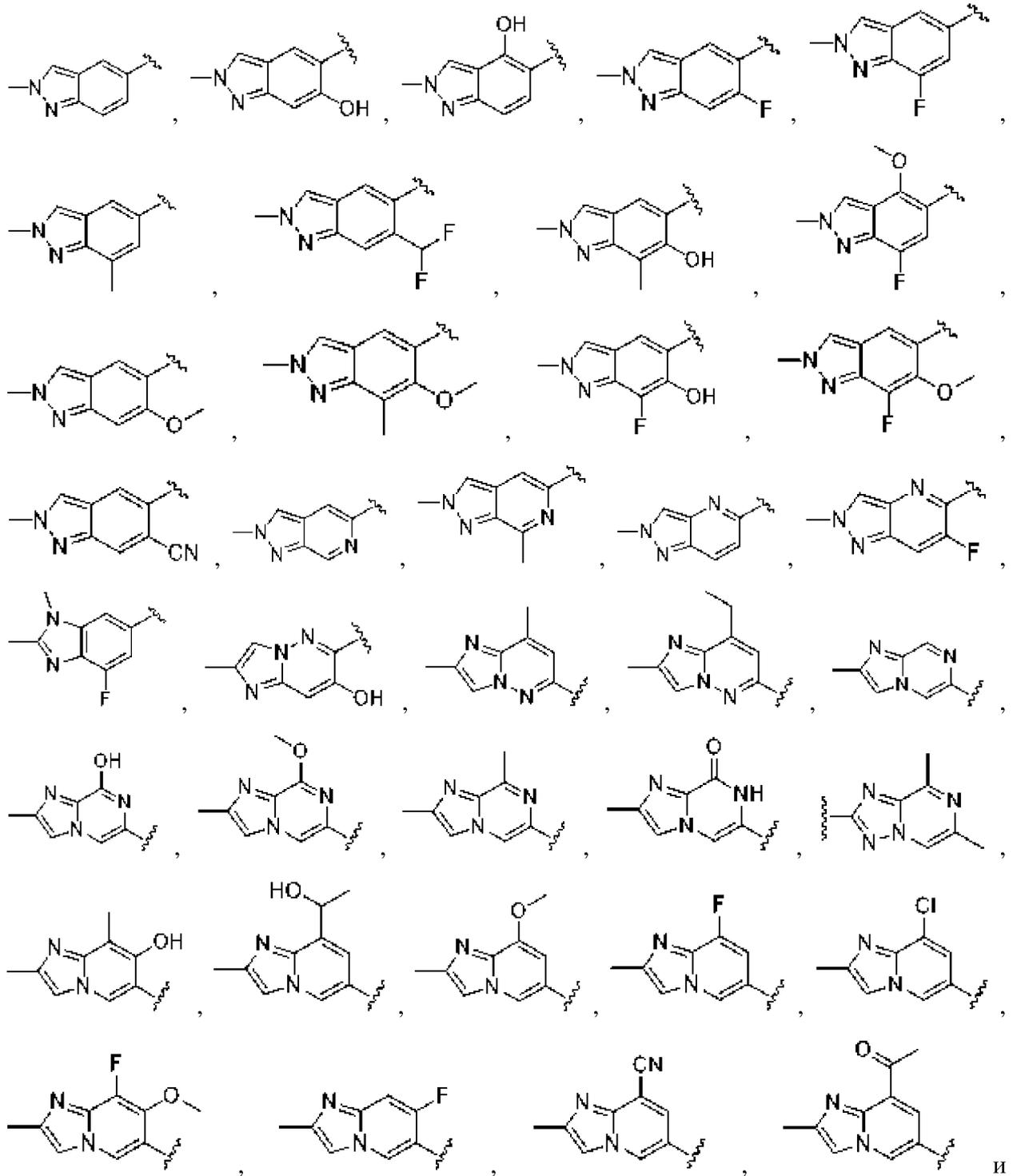


каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ , и каждый алкил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещен одним или более  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления один

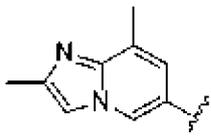


из А и В независимо представляет собой  $(R^{1a})_{0-4}$ , где каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ , и каждый алкил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещен одним или более  $R^7$ .

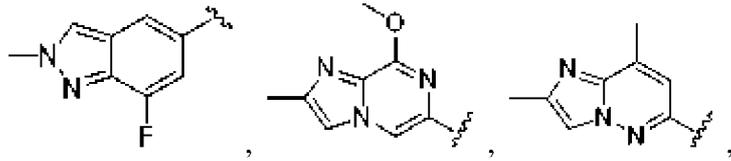
В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо выбран из



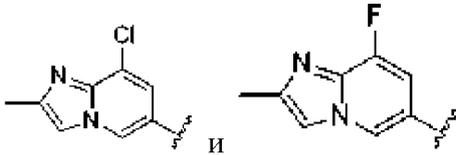
и



. В некоторых вариантах осуществления один из А и В

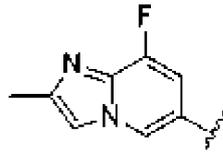


независимо выбран из



и

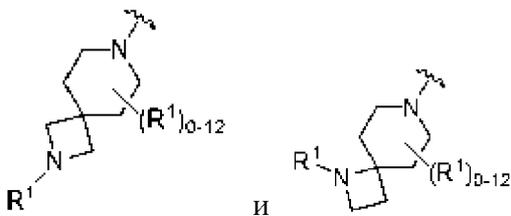
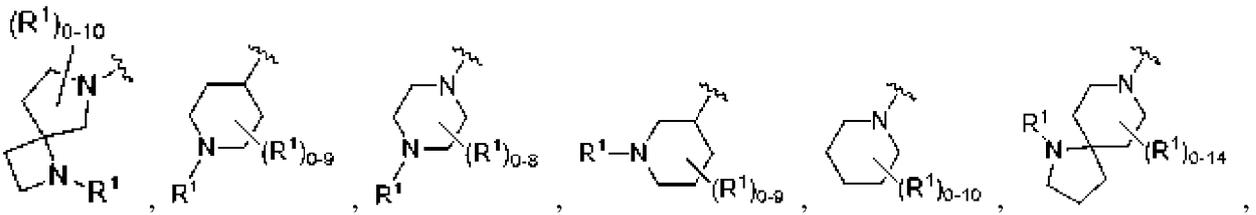
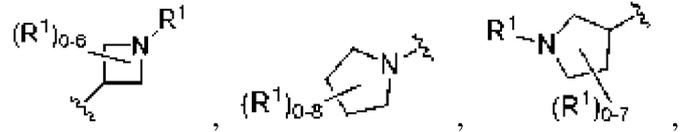
. В некоторых вариантах осуществления один из



А и В независимо представляет собой

В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо представляет собой моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо представляет собой азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления

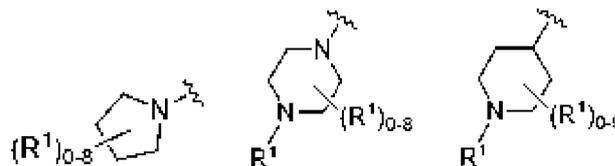
один из А и В независимо выбран из

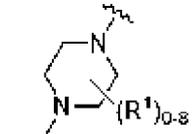


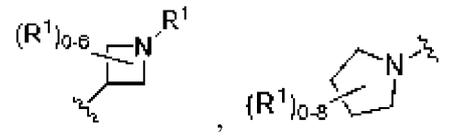
и

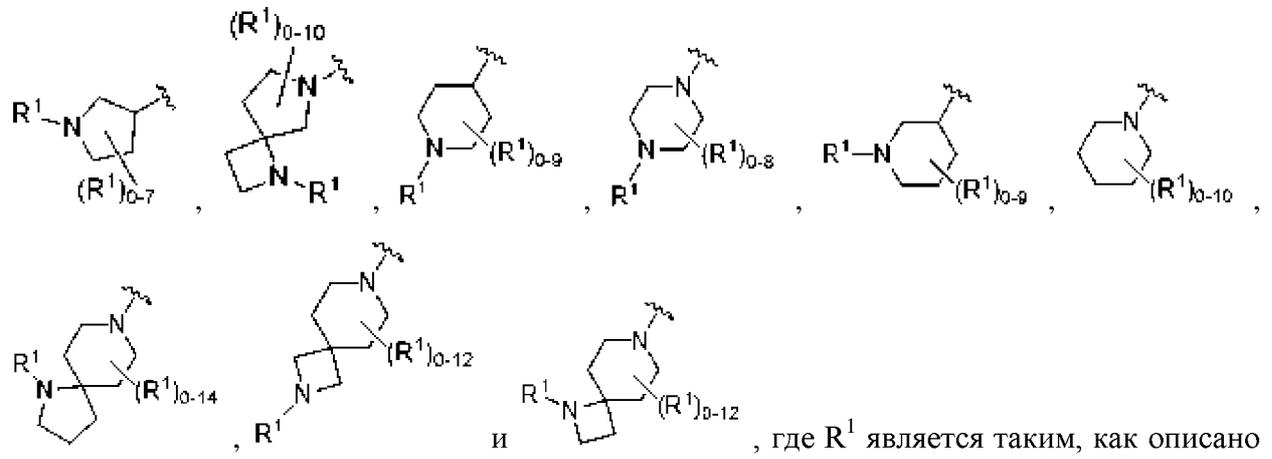
, где  $R^1$  является таким, как описано в данном

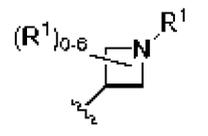
документе. В некоторых вариантах осуществления один из А и В независимо выбран из

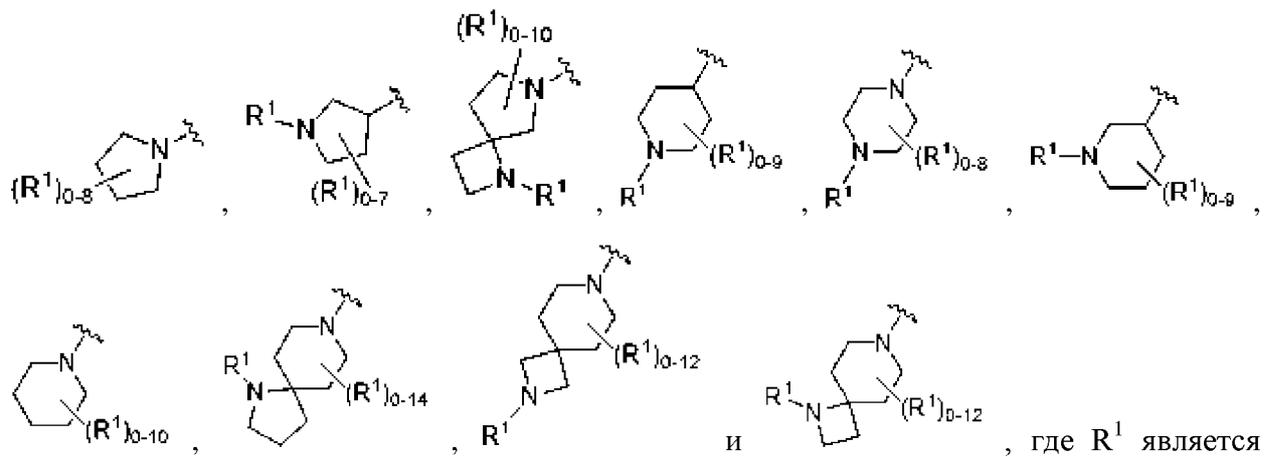

 ,  $(R^1)_{0-8}$  ,  $(R^1)_{0-9}$  и  $(R^1)_{0-10}$  , где  $R^1$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один из А и В

представляет собой  , где  $R^1$  является таким, как описано в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления А выбран из  ,

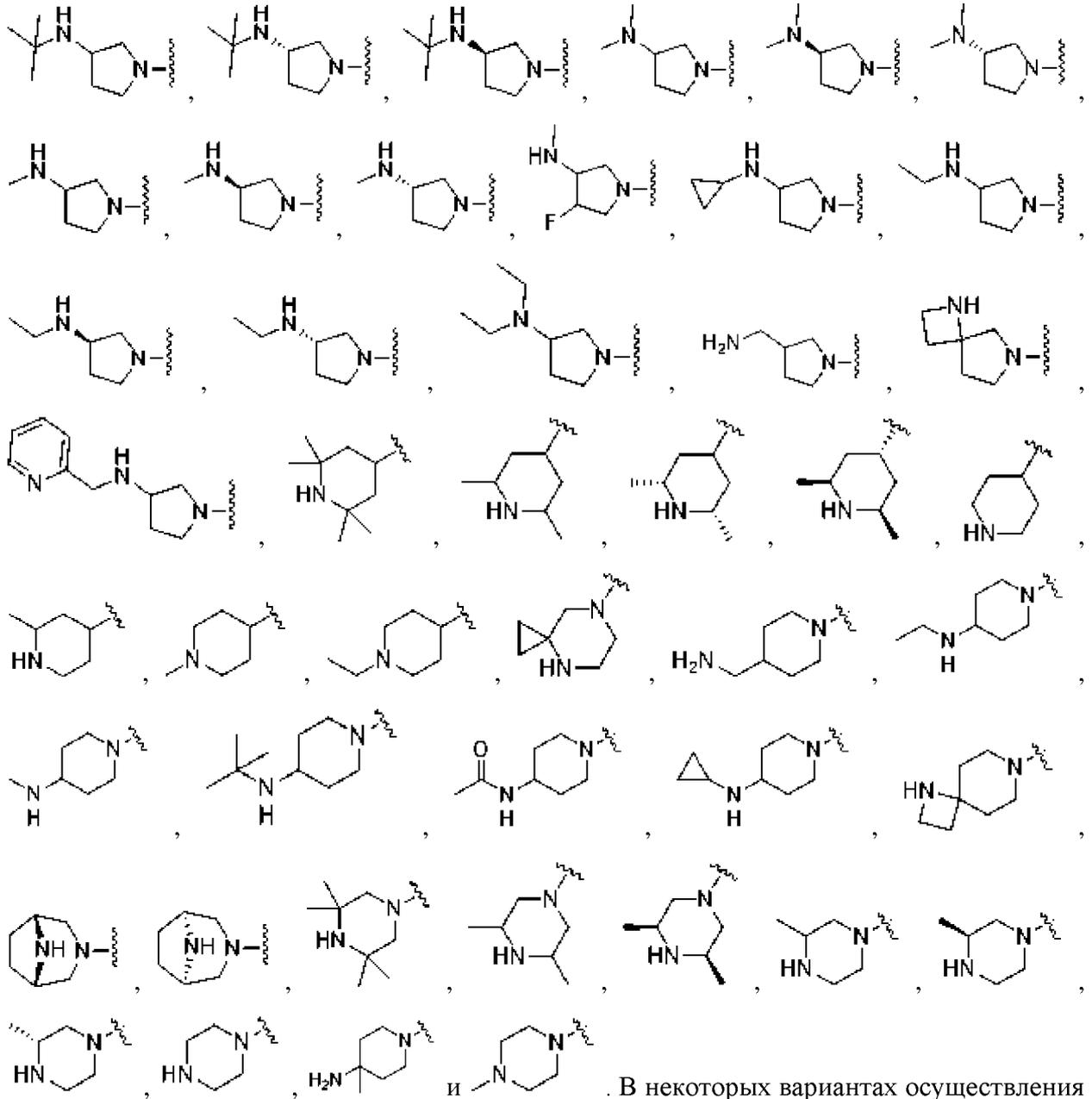

 , где  $R^1$  является таким, как описано

в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран из  ,


 , где  $R^1$  является

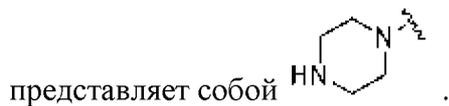
таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления В выбран

из  $(R^1)_{0-8}$ ,  $(R^1)_{0-8}$ ,  $(R^1)_{0-9}$  и  $(R^1)_{0-10}$ , где  $R^1$  является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления А выбран из



А выбран один из А и В независимо выбран из





Как в общем описано в данном документе,  $L^1$  может отсутствовать или относиться к  $C_1$ - $C_6$ -алкиленовой,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкиленовой, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)- группе, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен (например,  $C_1$ -алкилен,  $C_2$ -алкилен,  $C_3$ -алкилен,  $C_4$ -алкилен,  $C_5$ -алкилен или  $C_6$ -алкилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой замещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкилен, например,  $C_1$ - $C_6$  алкилен, замещенный одним или более R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1$ -алкилен, замещенный одним R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -CH<sub>2</sub>- (или метилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -C(O)- (или карбонил).

Как в общем описано в данном документе,  $L^1$  может отсутствовать или относиться к  $C_1$ - $C_6$ -алкиленовой,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкиленовой, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)- группе, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой замещенный гетероалкилен, например,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкилен, замещенный одним или более R<sup>5</sup>. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит 1 или более гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит один или более из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -N(R<sup>4</sup>)C(O)-. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -C(O)N(R<sup>4</sup>)-. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -C(O)N(H)-.

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой азот, необязательно замещенный R<sup>4</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой азот, замещенный R<sup>4</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -N(R<sup>4</sup>)-, например, -N(CH<sub>3</sub>)-. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой -NH-.

Как в общем описано в данном документе, каждый из W, X, Y и Z независимо относится к C(R<sup>3a</sup>), C(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), N или N(R<sup>3c</sup>) или O. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой или N, или N(R<sup>3c</sup>). В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из W, X, Y и Z представляет собой N или N(R<sup>3c</sup>). В некоторых вариантах осуществления по меньшей

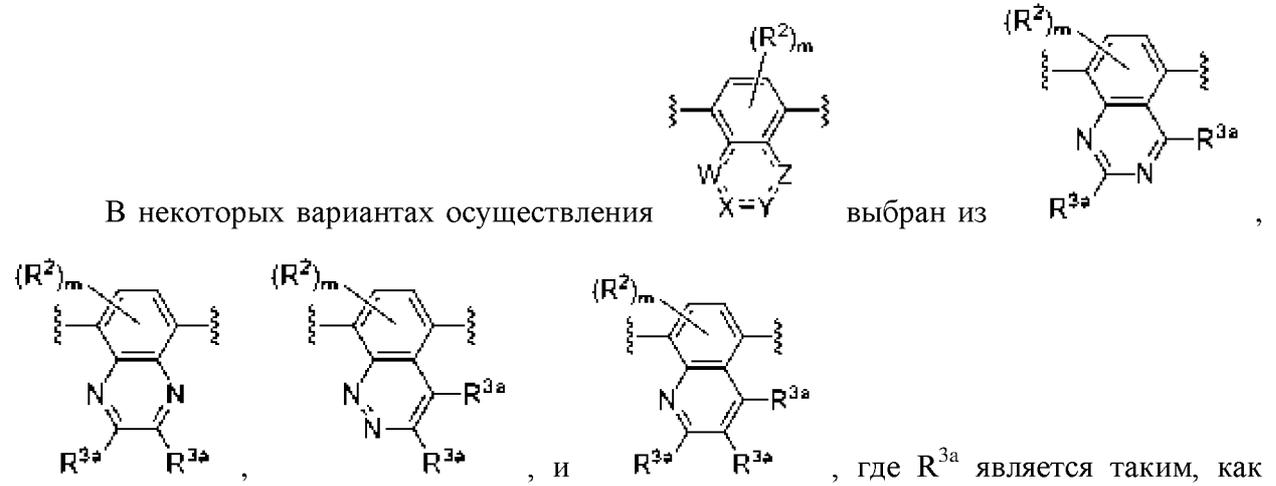
мере два из  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  представляет собой  $N$  или  $N(R^{3c})$ . В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $Y$  и  $Z$  представляет собой  $N$  или  $N(R^{3c})$ . В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $N$ . В некоторых вариантах осуществления  $X$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

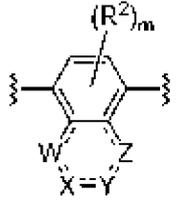
В некоторых вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ ) или  $C(R^{3a})(R^{3b})$  (например,  $CH_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ ). В некоторых вариантах осуществления  $W$  представляет собой  $C(R^{3a})(R^{3b})$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

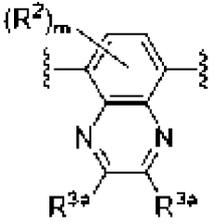
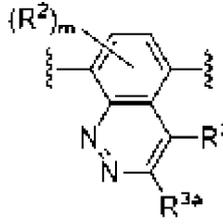
В некоторых вариантах осуществления  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  каждый независимо представляет собой  $N$  или  $C(R^{3a})$ , где по меньшей мере один из  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  представляет собой  $N$ , а связи в кольце, что содержит  $X$ ,  $Y$  и  $Z$ , могут представлять собой одинарные или двойные связи, как позволяет валентность.

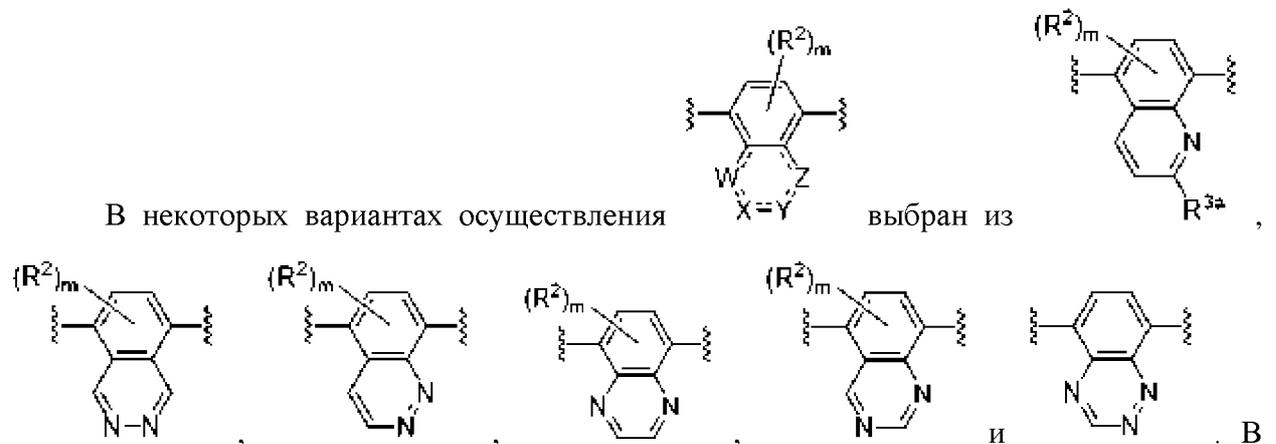
В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$ ,  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  и  $Z$  представляет собой  $O$ . В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$ ,  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$ ,  $Z$  представляет

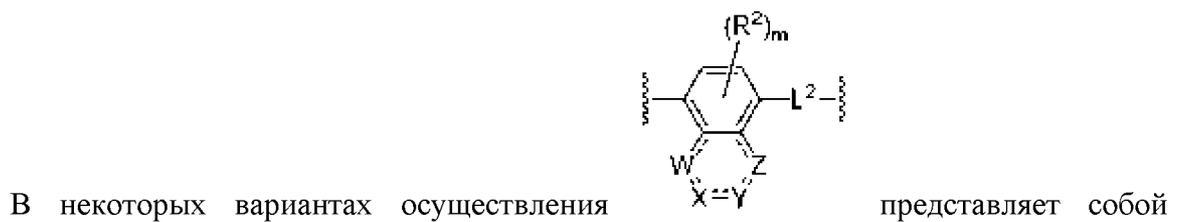
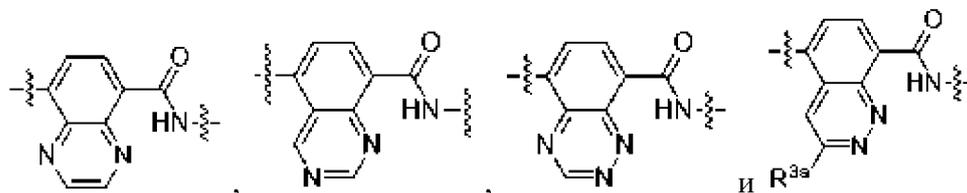
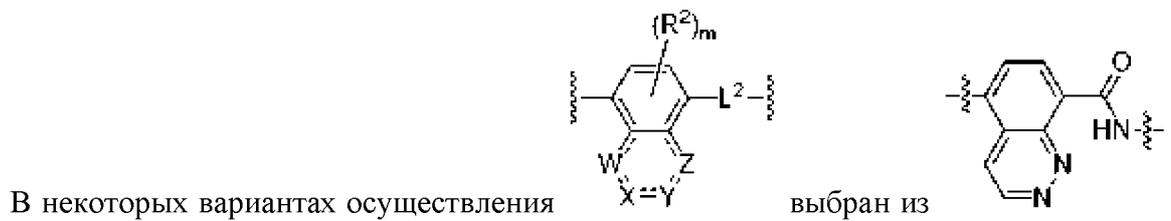
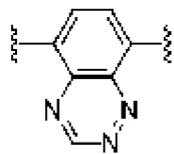
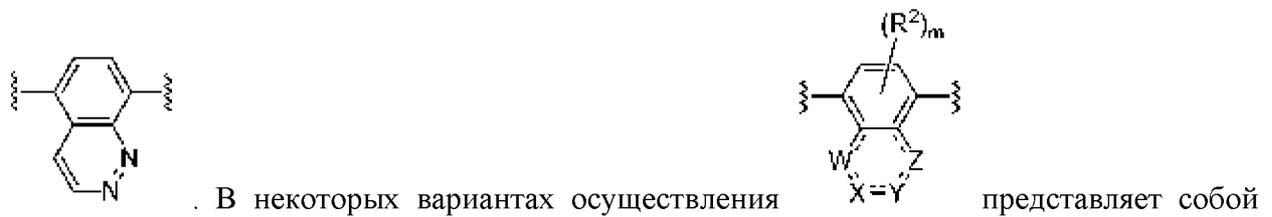
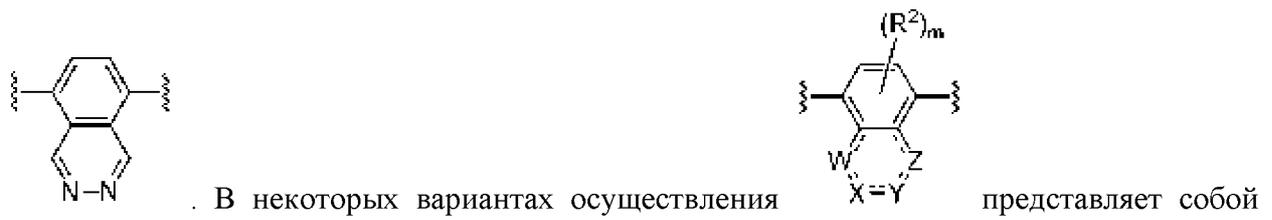
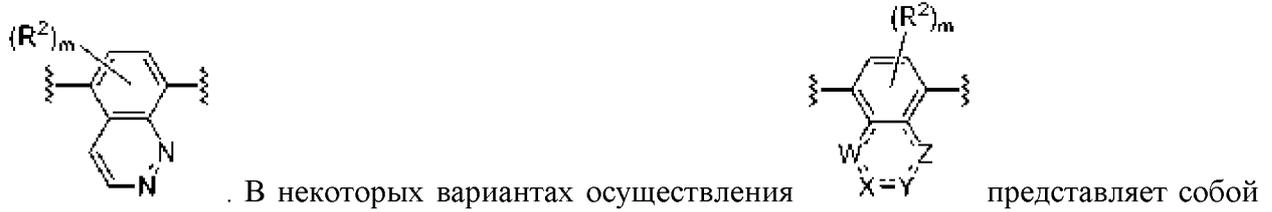
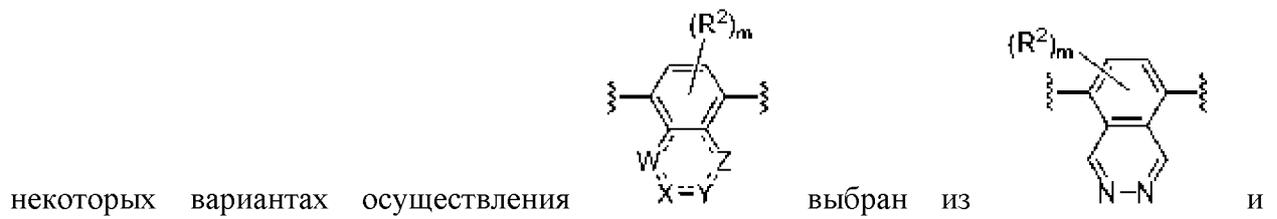
собой O и у равняется 0. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C(R<sup>3a</sup>), Y представляет собой C(R<sup>3a</sup>), Z представляет собой O, а связь между X и Y представляет собой двойную связь. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C(R<sup>3a</sup>), Y представляет собой C(R<sup>3a</sup>), Z представляет собой O, а связь между Y и Z представляет собой одинарную связь.

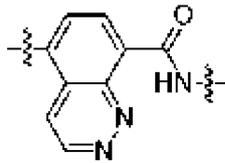


определено в данном документе. В некоторых вариантах осуществления 

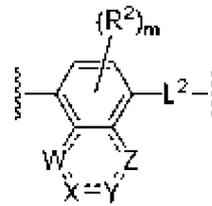
выбран из  и , где R<sup>3a</sup> является таким, как определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R<sup>3a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил.



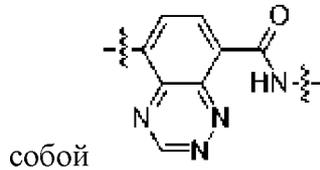




. В некоторых вариантах осуществления



представляет



собой

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил (например,  $-CF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, незамещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, незамещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил (например, 3-7-членный циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероциклил (например, 3-7-членный гетероциклил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых

вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил, замещенный одним или более  $R^6$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B R^C$  (например,  $NH_2$  или  $NMe_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)NR^B R^C$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)OR^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-SR^E$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-S(O)_x R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой галоген, например, фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой нитро ( $-NO_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксо.

В некоторых вариантах осуществления две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероарил. Циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил может быть замещен одним или более  $R^6$ .

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

В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления  $R^{3a}$  представляет собой





собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой водород, а другой из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более из  $R^7$ .

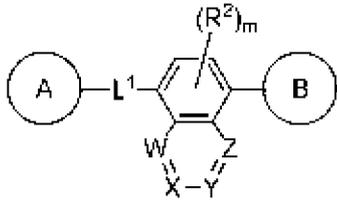
В некоторых вариантах осуществления  $R^D$ ,  $R^E$  или оба независимо представляют собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил) или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил.

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

В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 0, 1

или 2. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $y$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $y$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $y$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединения по формуле (I):



(I), 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 одним или более  $R^1$ ;

каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z независимо представляет собой N;

$L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^4$ )-, -N( $R^4$ )C(O)- или -C(O)N( $R^4$ )-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_2$ - $C_6$  алкениленарил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $C_2$ - $C_6$  алкениленгетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или

две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ;

каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>;

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

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

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

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,

гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ;

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

каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ;

каждый  $R^D$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ;

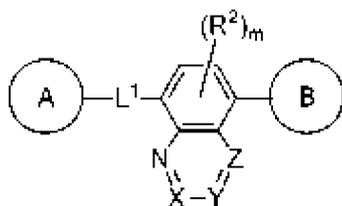
каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ;

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

m равно 0, 1 или 2; и

x равно 0, 1 или 2

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединения



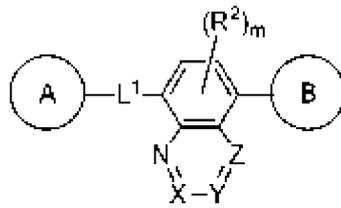
по формуле (I-a):

(I-a), или его фармацевтически приемлемую

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 одним или более  $R^1$ ; X, Y и Z каждый независимо  $C(R^{3a})$ ,  $C(R^{3a})(R^{3b})$ , N,  $N(R^{3c})$  или O, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N,  $N(R^{3c})$  или O, и связи в кольце, содержащие X, Y и Z, могут представлять собой одиночные или двойные связи, как позволяет валентность;  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген,

циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ;  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  каждый независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; или каждый  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют оксогруппу;  $R^{3c}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединения



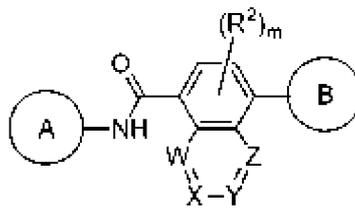
по формуле (I-b):

(I-b) или его фармацевтически приемлемую

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 одним или более R<sup>1</sup>; X, Y и Z каждый независимо представляет собой C(R<sup>3a</sup>) или N; L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; R<sup>3a</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; или каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил,

$C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединение (I) представляет собой



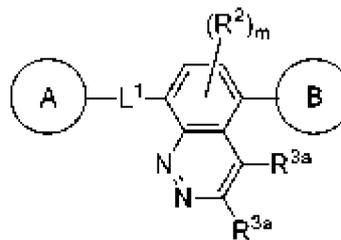
соединения по формуле (I-c):

(I-c), или его фармацевтически

приемлемую 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 одним или более  $R^1$ ; каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  или N, где по меньшей мере один из W, X, Y, и Z представляет собой N; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкениленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ;  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; или каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил,

гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



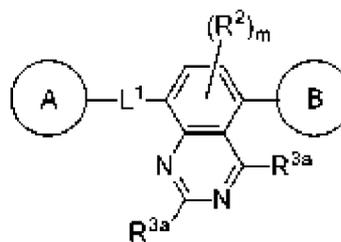
представляет собой соединения по формуле (I-d):

(I-d), или его

фармацевтически приемлемую 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 одним или более  $R^1$ ;  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -

алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>3a</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; каждый R<sup>A1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; m равно 0, 1 или 2; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



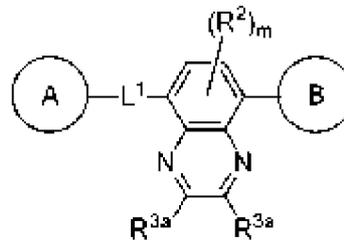
представляет собой соединения по формуле (I-e):

(I-e), или его

фармацевтически приемлемую 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 одним или более R<sup>1</sup>; L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен

одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

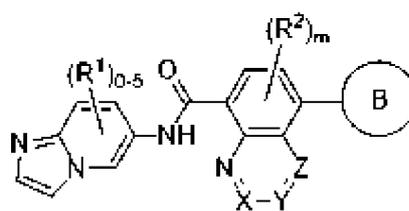
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



представляет собой соединения по формуле (I-f): (I-f), или его фармацевтически приемлемую 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 одним или более R<sup>1</sup>; L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>3a</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой

водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; каждый R<sup>A1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; m равно 0, 1 или 2; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)

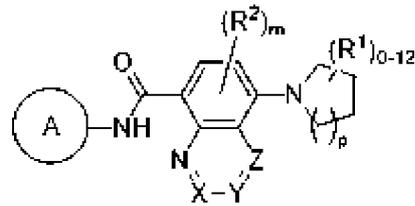


представляет собой соединения по формуле (I-g):

его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где В представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>; X, Y и Z каждый независимо представляет собой C(R<sup>3a</sup>) или N, где по меньшей мере один из X, Y и Z независимо представляет собой N; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>3a</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый

алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; m равно 0, 1 или 2; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)

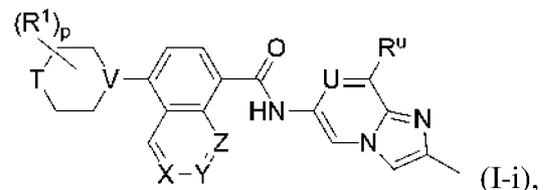


представляет собой соединения по формуле (I-h):

его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где А представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; X, Y, и Z каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  или N, где по меньшей мере один из X, Y и Z независимо представляет собой N; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ -

C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; каждый R<sup>A1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; m равно 0, 1 или 2; p равно 1, 2, 3 или 4; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)

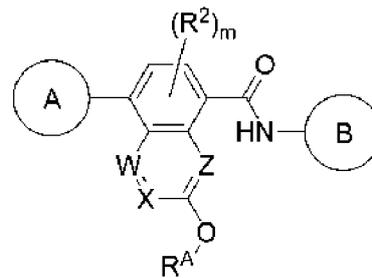


представляет собой соединения по формуле (I-i):

или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где: X, Y и Z каждый независимо представляет собой C(R<sup>3a</sup>) или N, где по меньшей мере один из X, Y и Z представляет собой N; T представляет собой N(R<sup>1</sup>) или C(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; U и V каждый независимо представляет собой N или C; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup>, или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил,

арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $R^U$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; и  $p$  равно 0, 1 или 2.

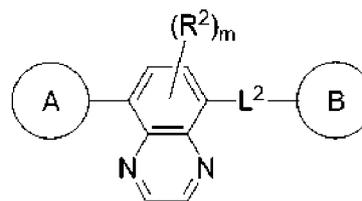
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



представляет собой соединения по формуле (I-j): (I-j), или его фармацевтически приемлемую 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 одним или более  $R^1$ ; W, X и Z каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  или N; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где

каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ;  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; или каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, галогеналкил, арил, гетероарил, алкиленарил, алкиленгетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил; m равно 0, 1 или 2; x равно 0, 1 или 2; и y равно 1.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



представляет собой соединения по формуле (I-k):

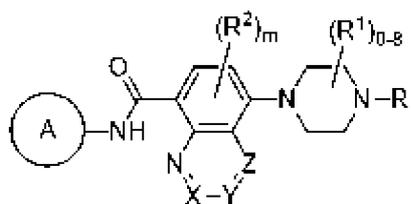
(I-k), или его

фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где

каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ;  $L^2$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;  $m$  равно 0,

1 или 2; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения по формуле (I)



представляет собой соединения по формуле (I-1):

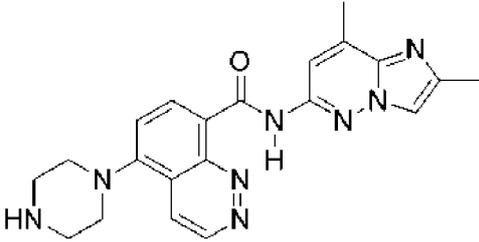
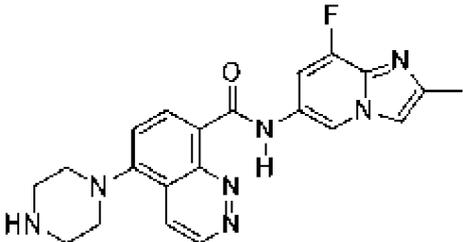
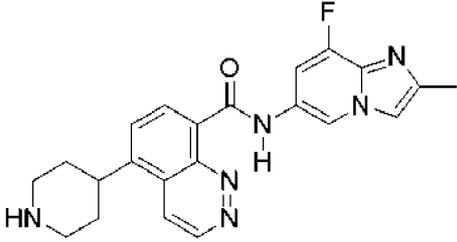
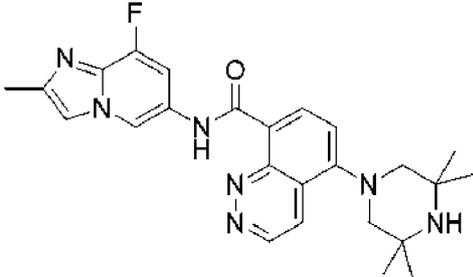
(I-1), или

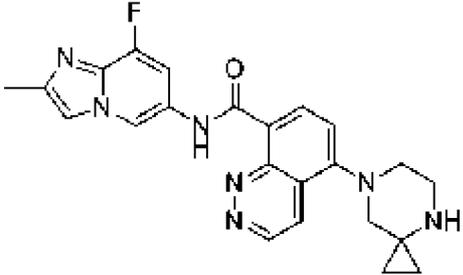
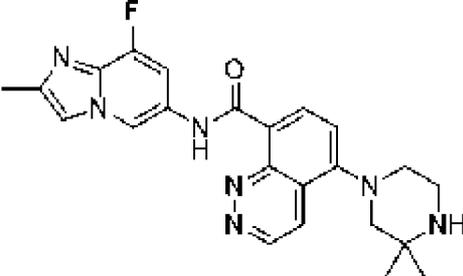
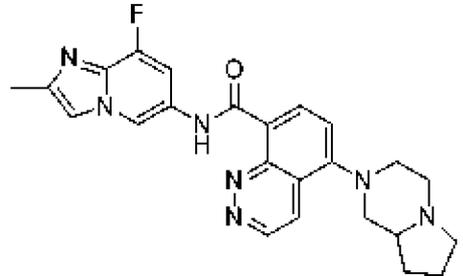
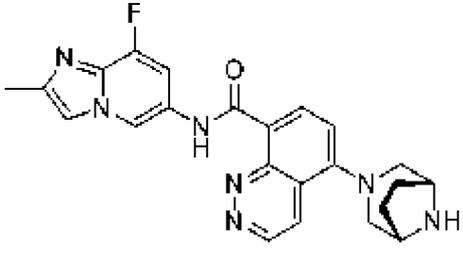
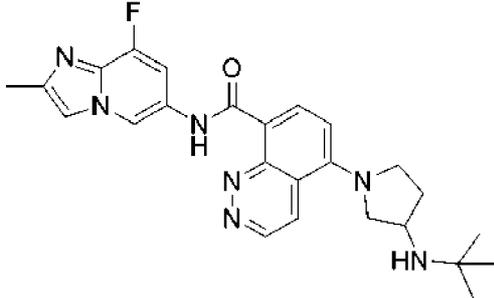
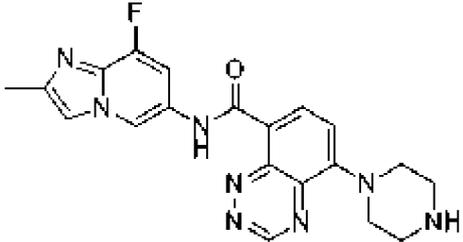
его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где А представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; X, Y и Z каждый независимо представляет собой C( $R^{3a}$ ) или N, где по меньшей мере один из X, Y и Z независимо представляет собой N; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ ; или

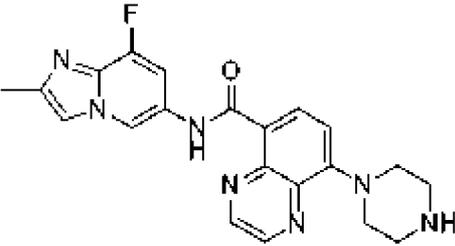
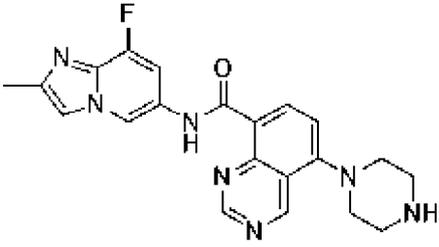
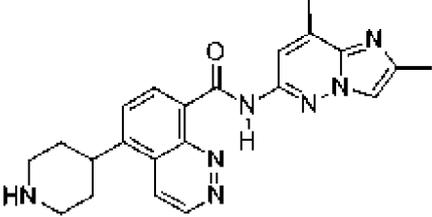
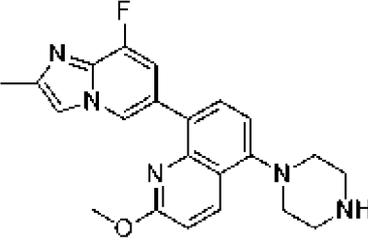
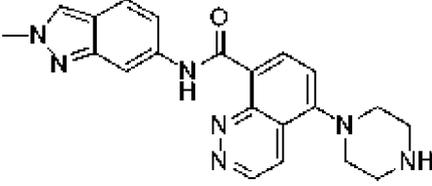
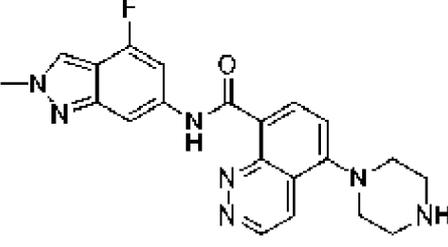
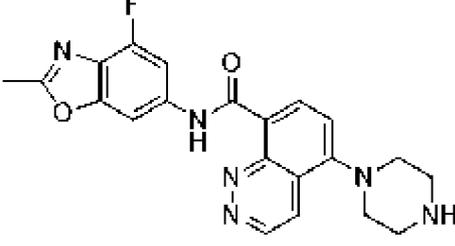
$R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

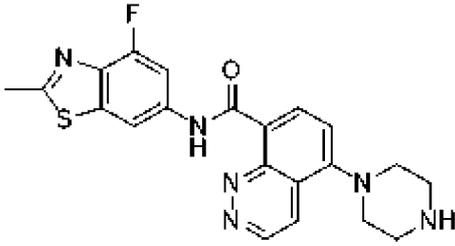
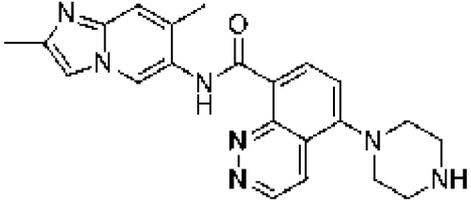
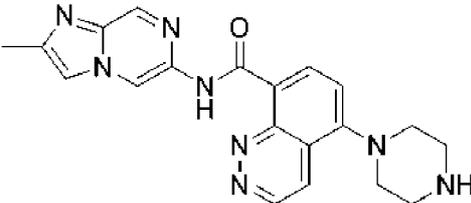
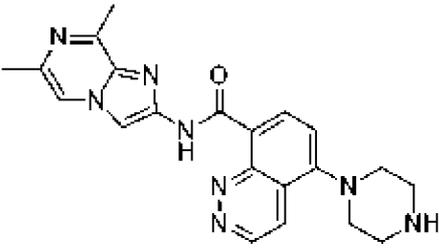
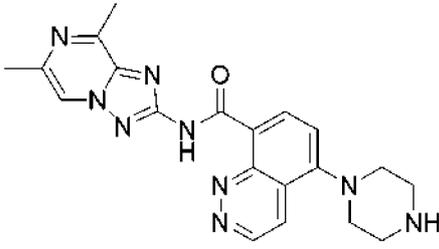
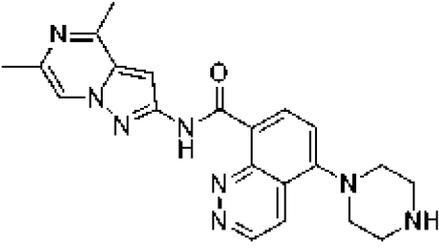
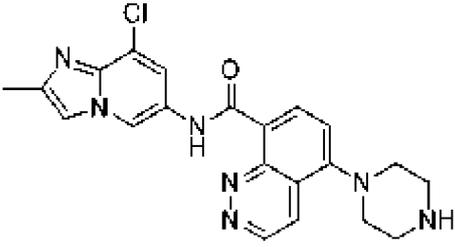
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) выбрано из соединений, представленных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

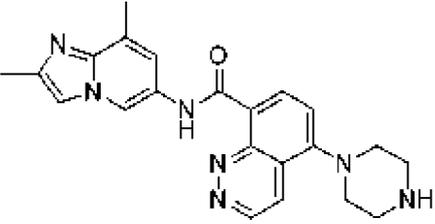
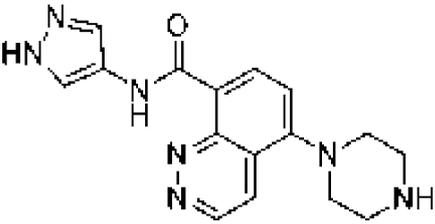
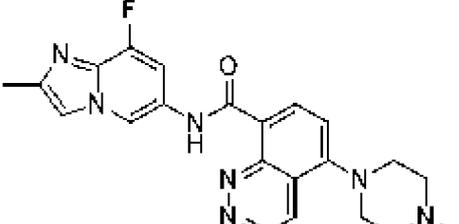
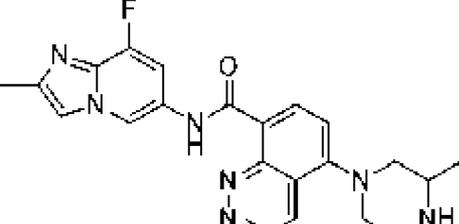
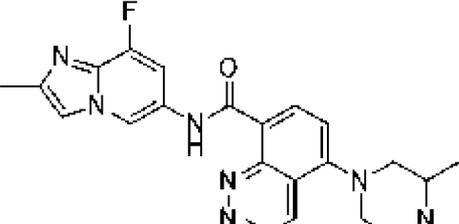
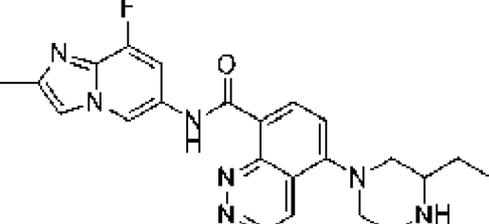
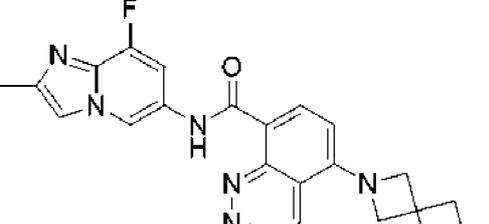
**Таблица 1.** Иллюстративные соединения формулы (I)

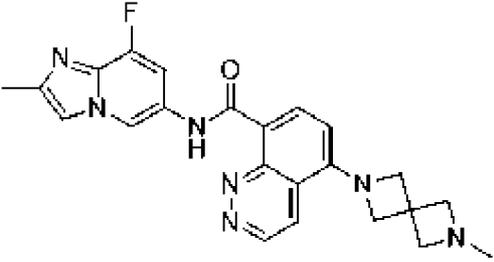
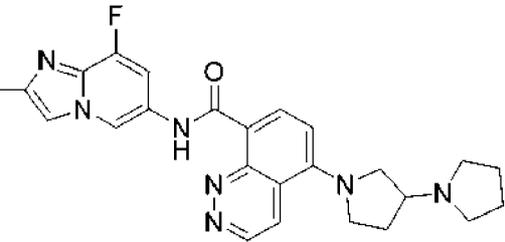
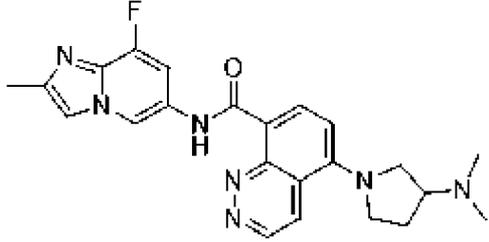
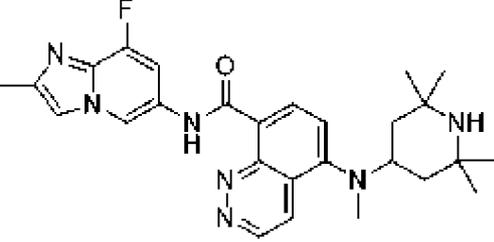
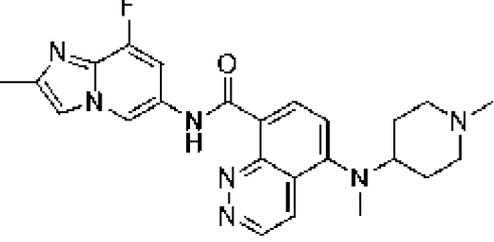
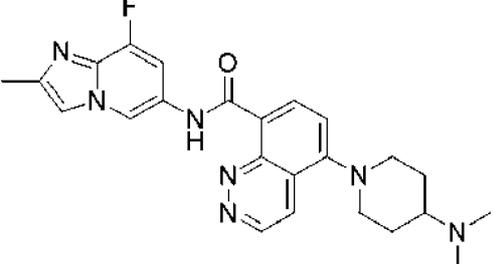
Соединение №	Структура
100	
101	
103	
104	

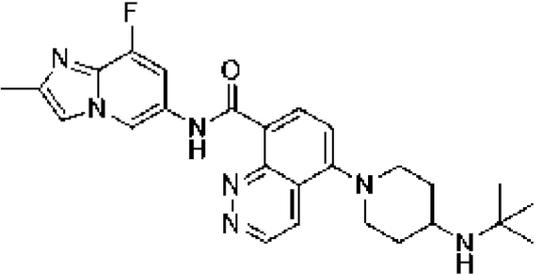
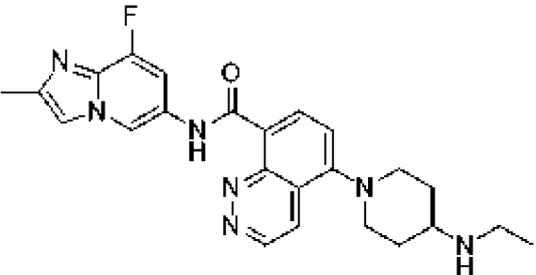
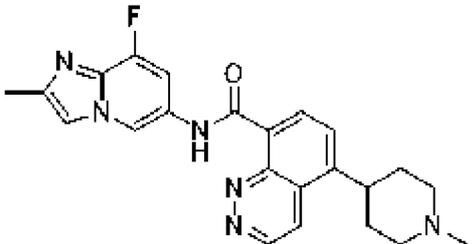
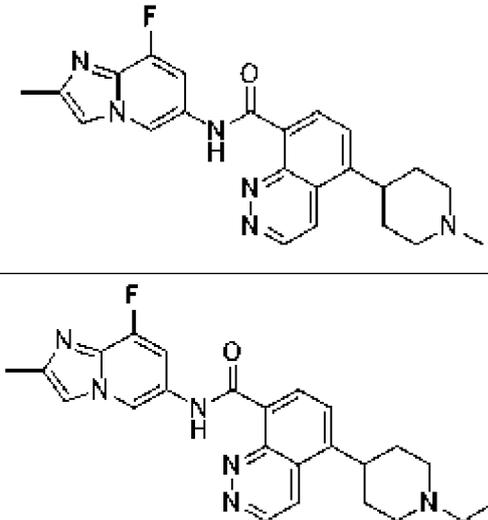
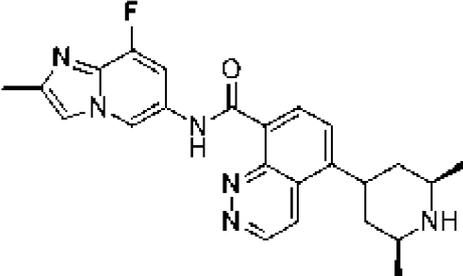
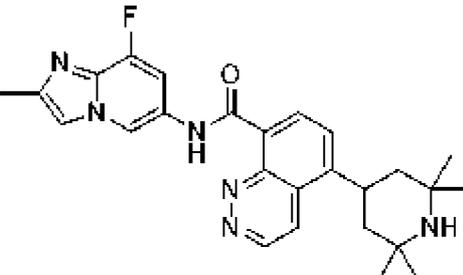
105	
106	
107	
108	
109	
110	

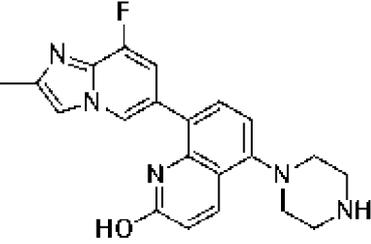
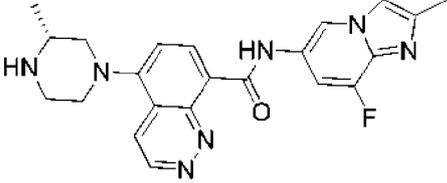
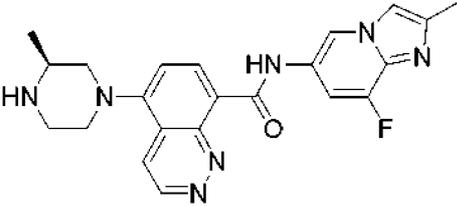
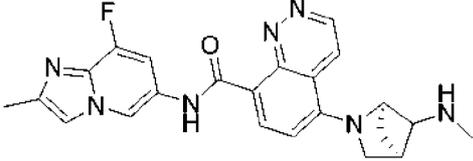
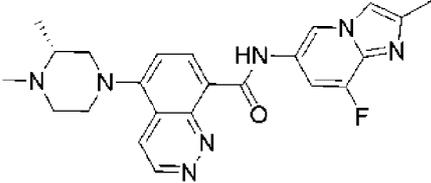
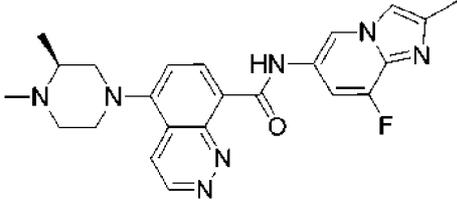
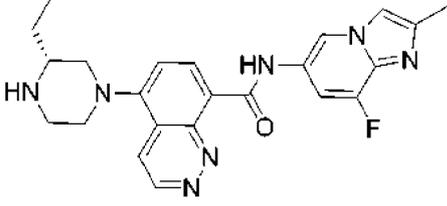
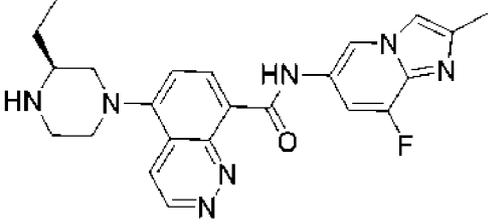
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

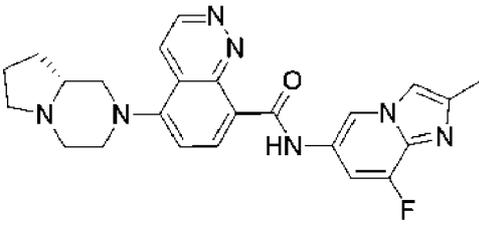
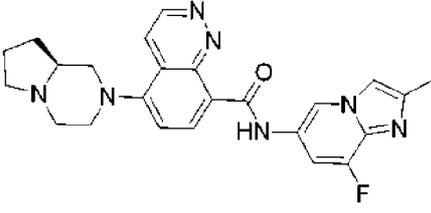
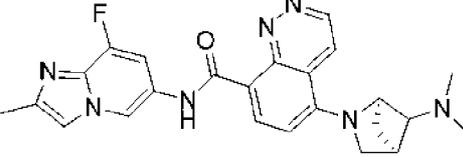
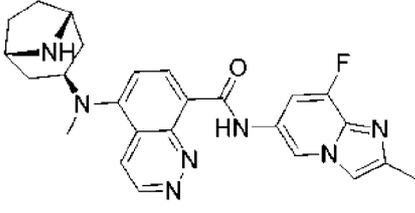
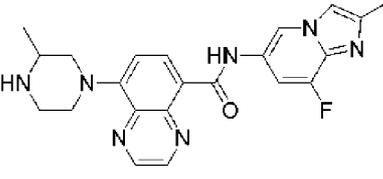
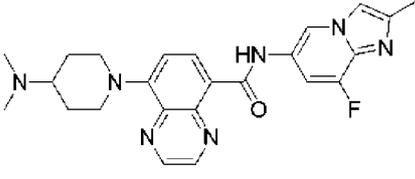
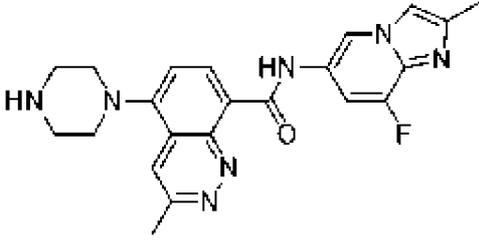
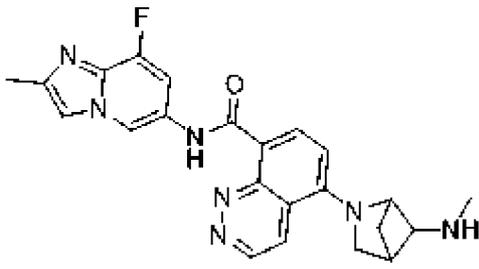
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

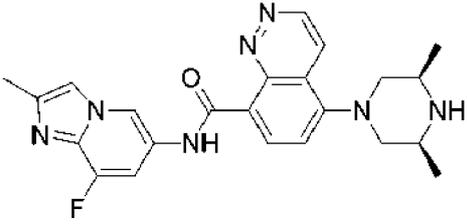
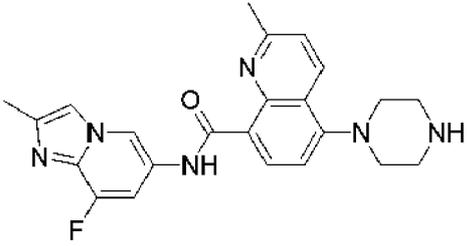
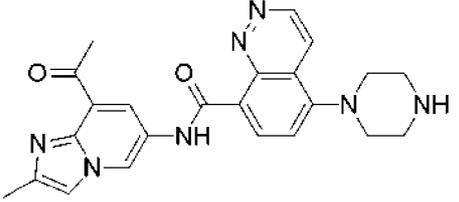
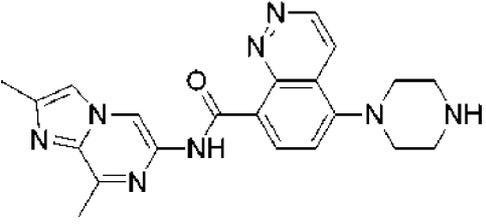
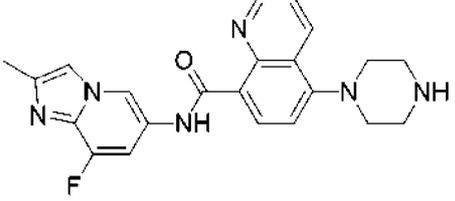
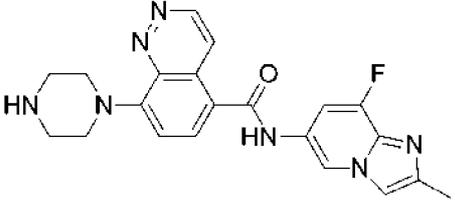
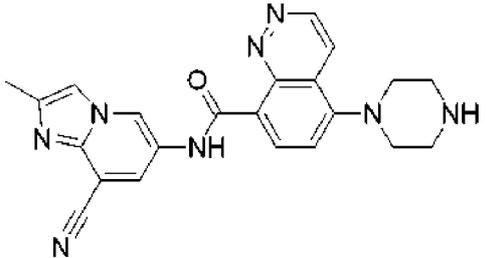
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

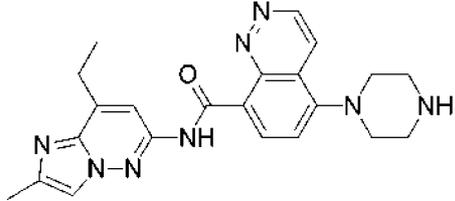
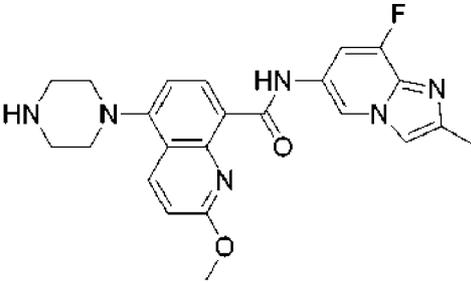
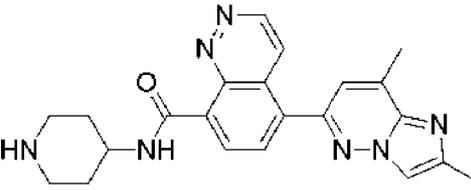
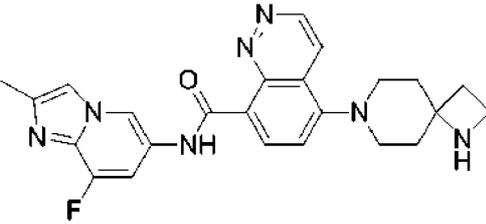
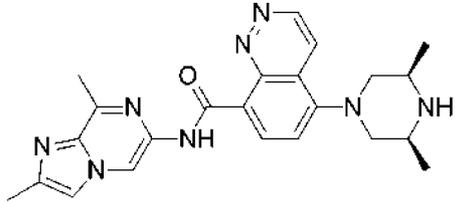
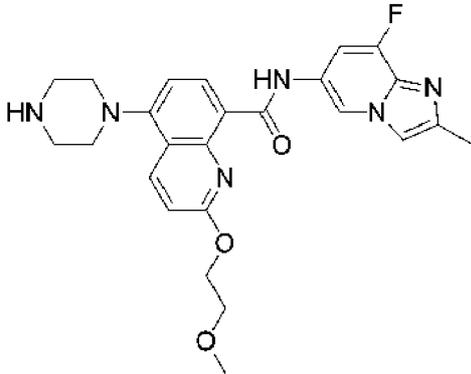
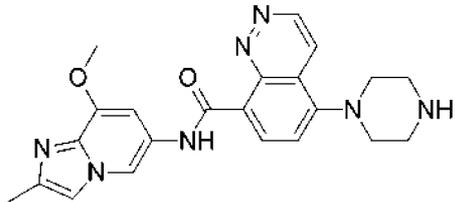
132	
133	
134	
135	
136	
137	

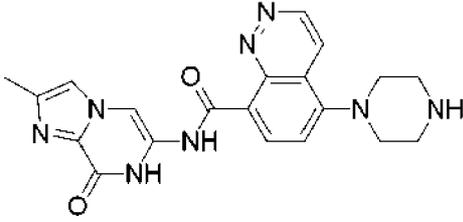
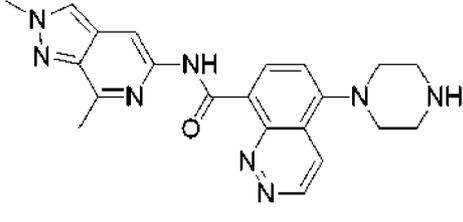
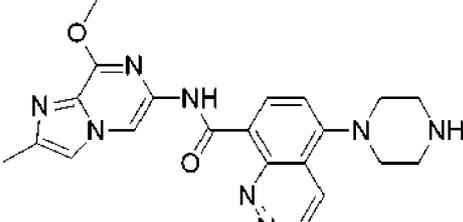
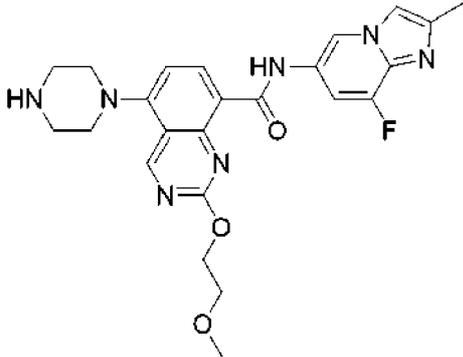
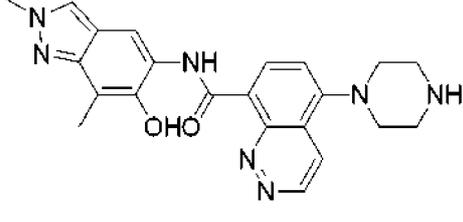
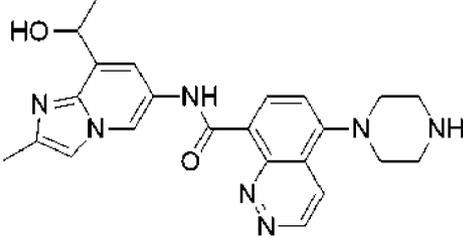
138	
139	
140	
141	
142	
143	

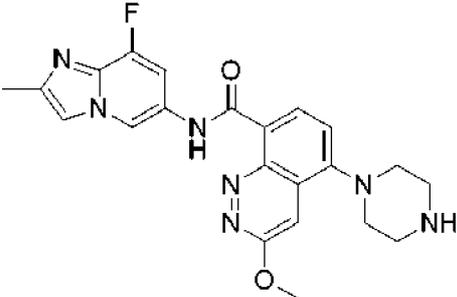
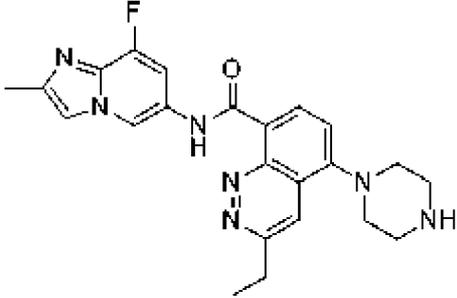
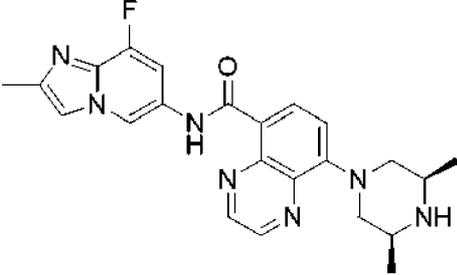
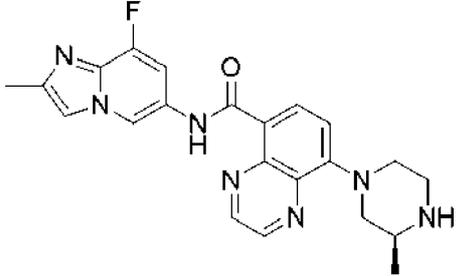
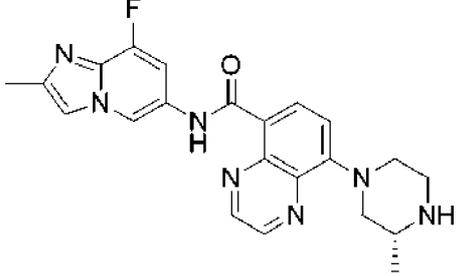
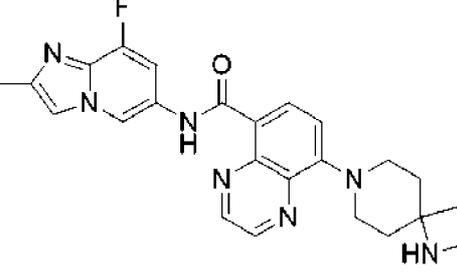
144	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

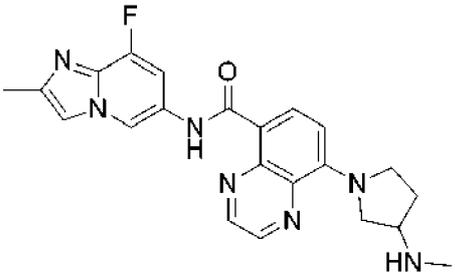
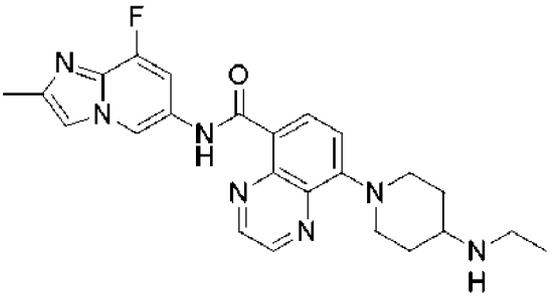
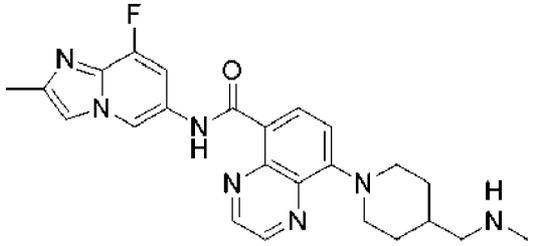
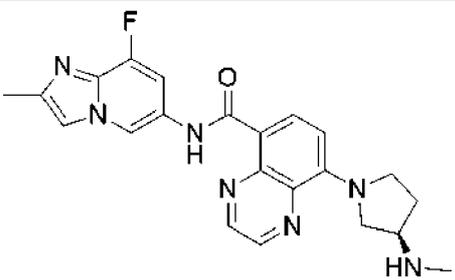
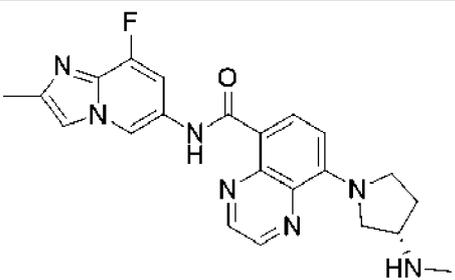
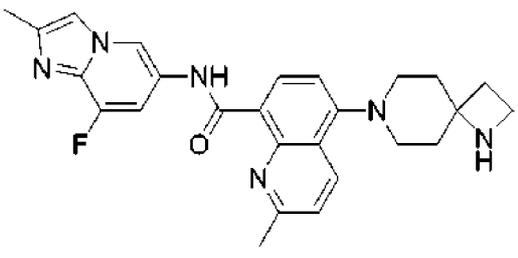
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	

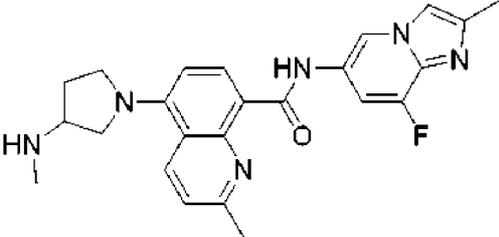
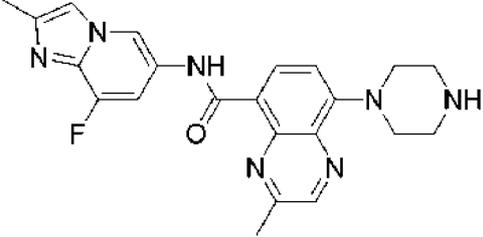
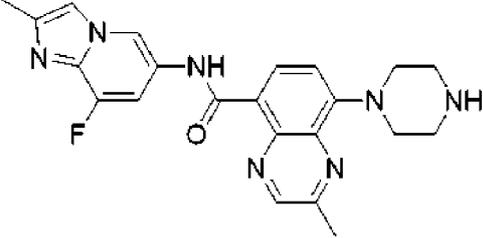
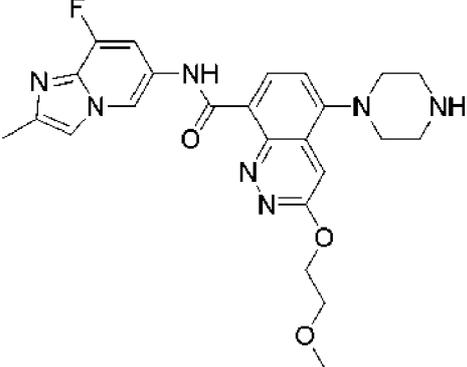
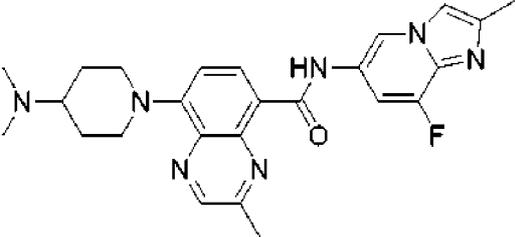
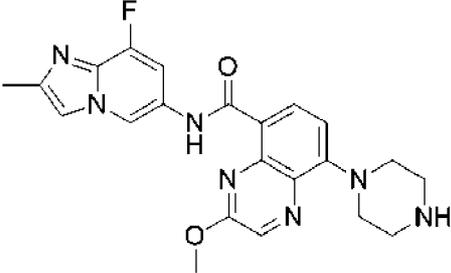
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	

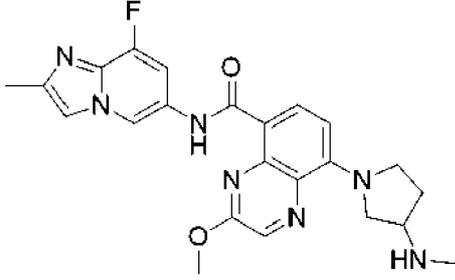
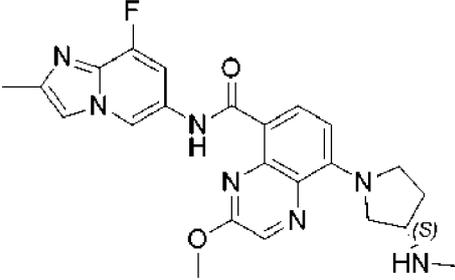
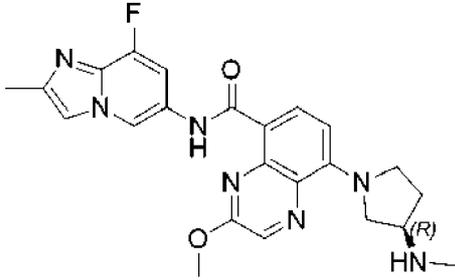
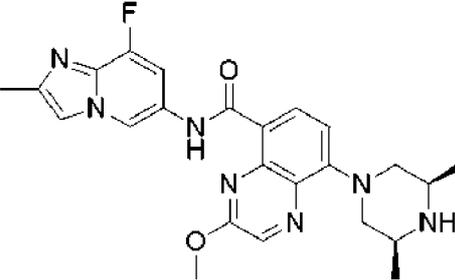
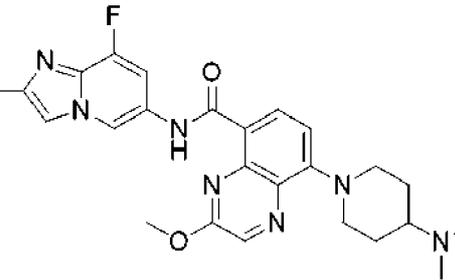
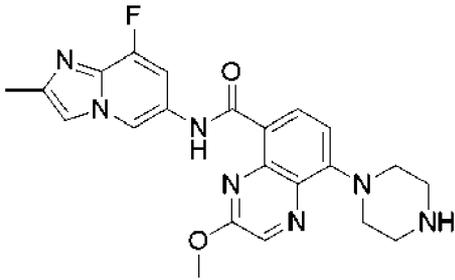
168	
169	
170	
171	
172	
173	
176	

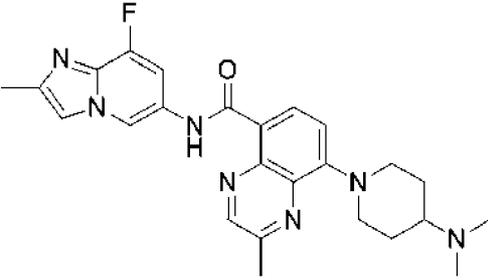
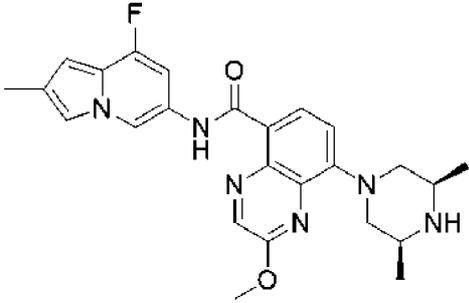
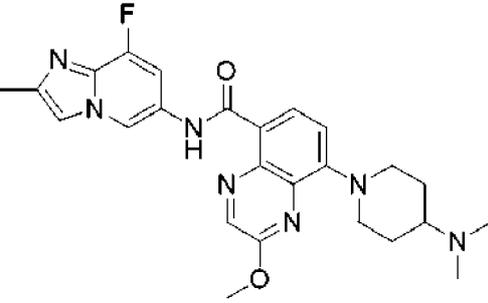
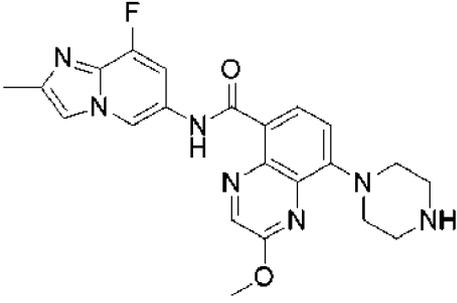
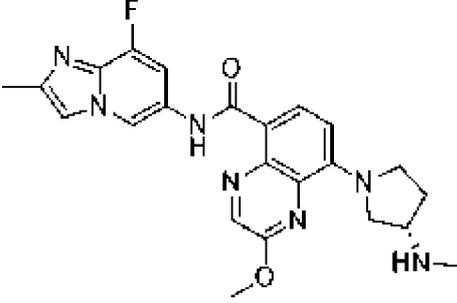
177	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>
178	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>
179	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>
180	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>
181	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>
182	 <chem>Cc1ccn2c1C(=O)N2=CNC(=O)c3ccc4c3nnc4N5CCNCC5</chem>

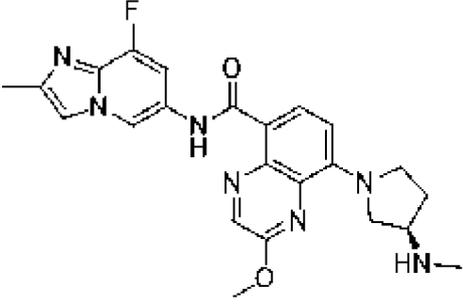
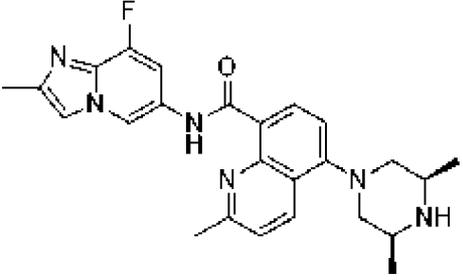
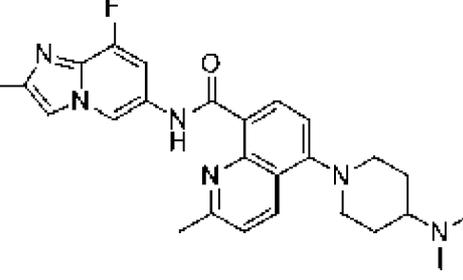
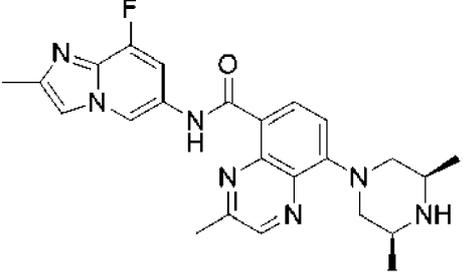
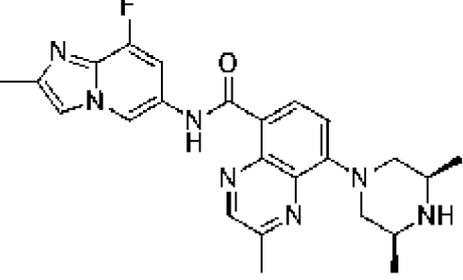
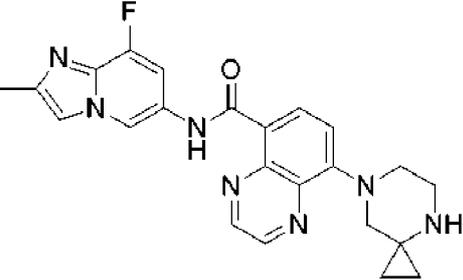
183	
185	
186	
187	
188	
189	

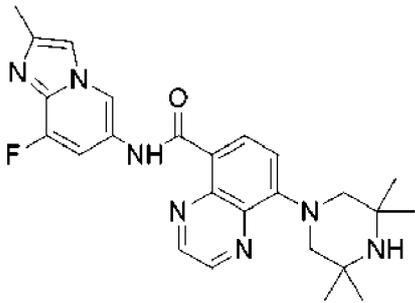
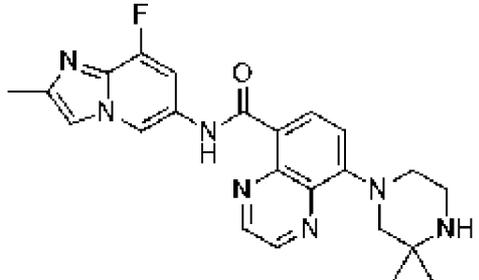
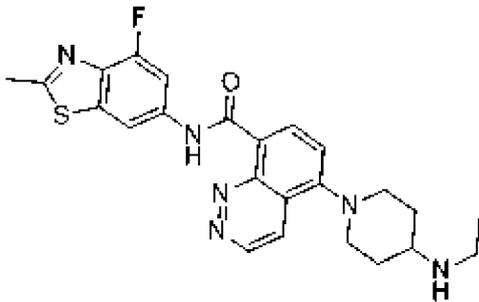
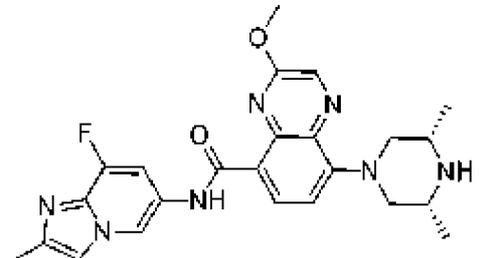
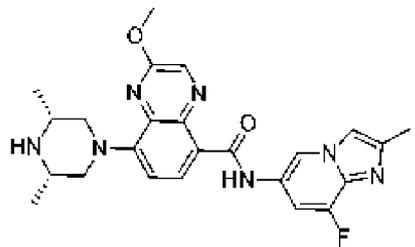
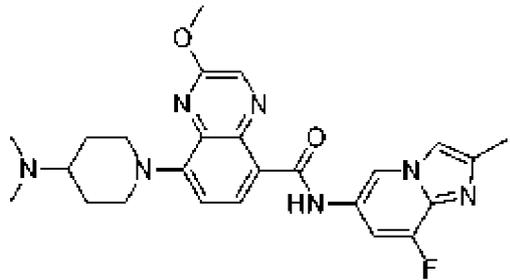
190	
191	
192	
193	
194	
195	

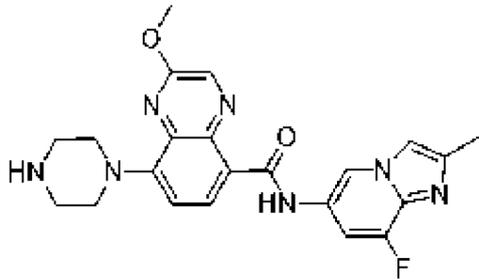
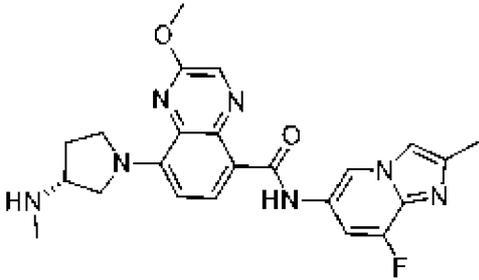
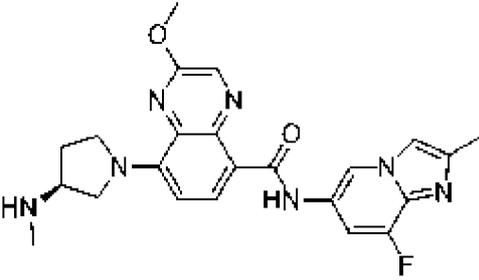
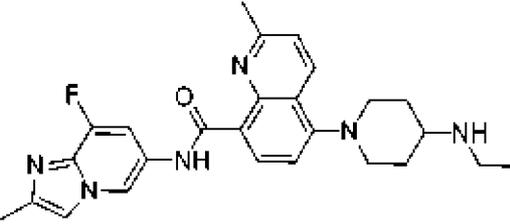
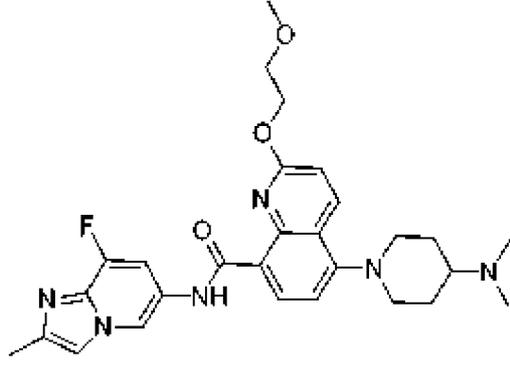
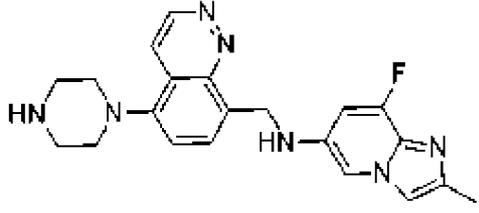
196	
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	

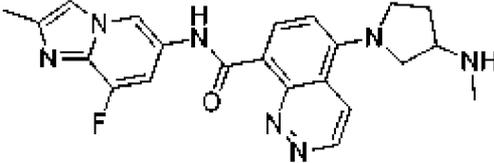
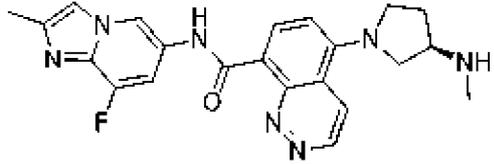
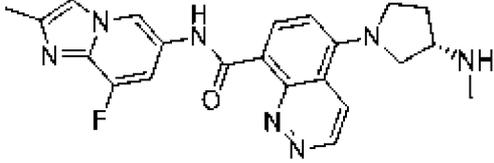
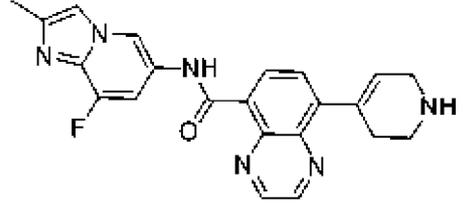
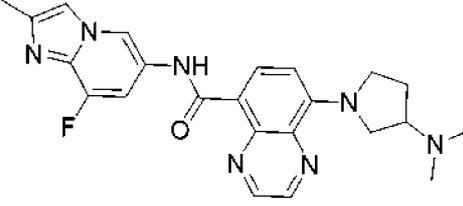
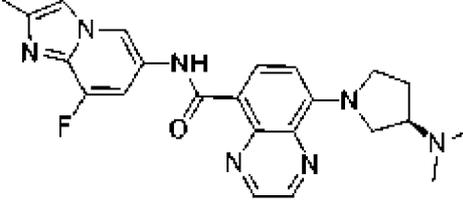
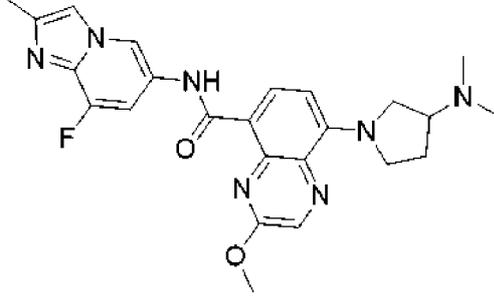
208	
209	
210	
211	
212	

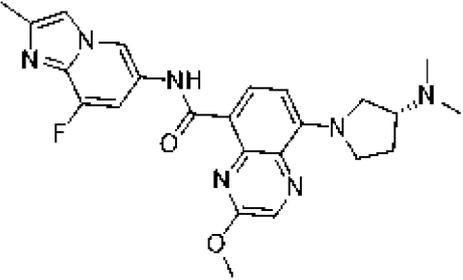
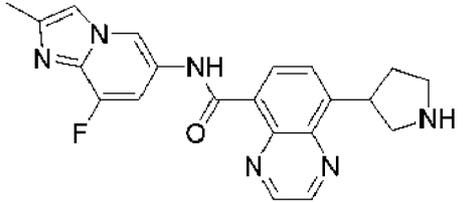
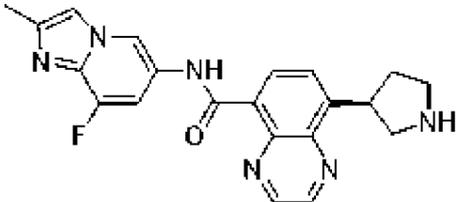
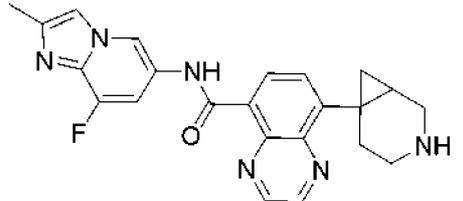
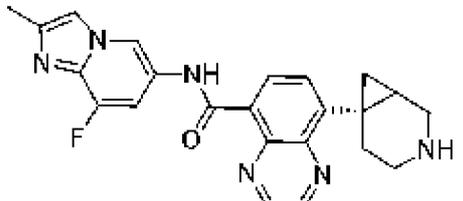
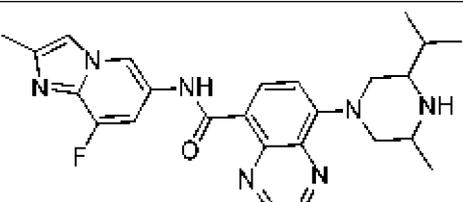
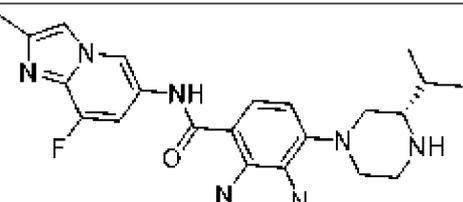
213	
214	
215	
216	
217	
218	

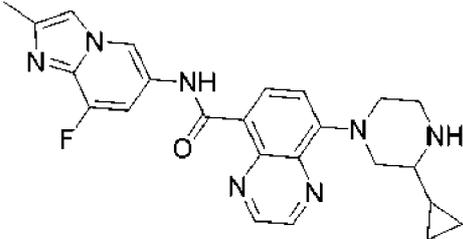
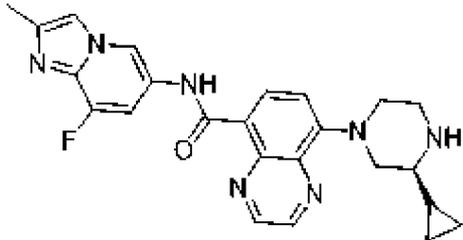
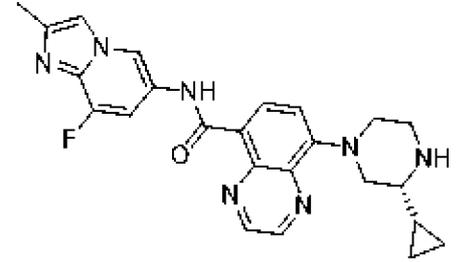
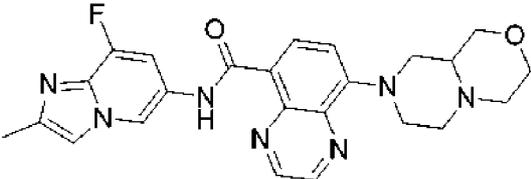
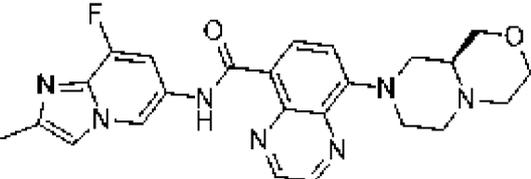
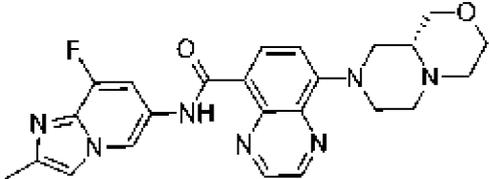
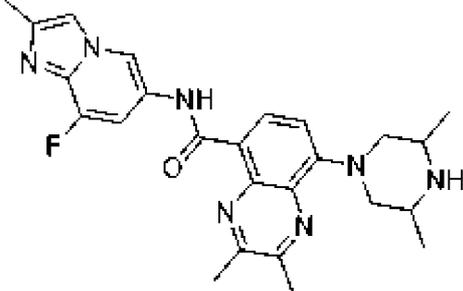
219	
220	
221	
222	
223	
224	

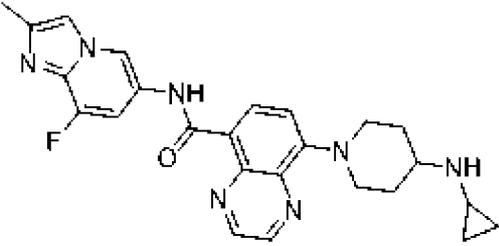
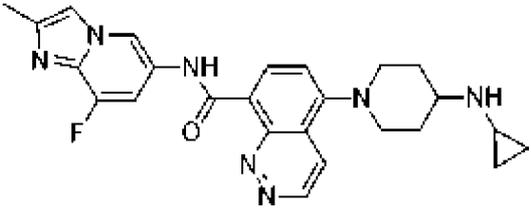
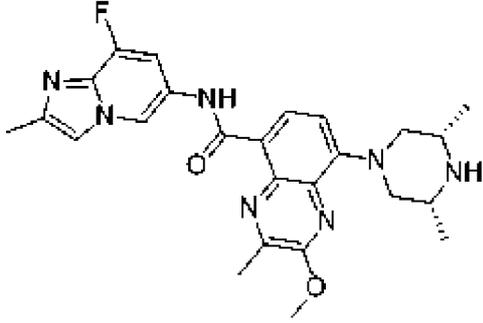
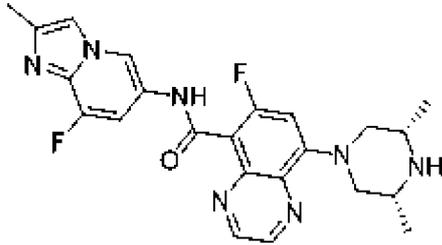
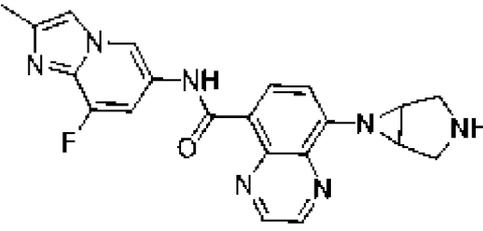
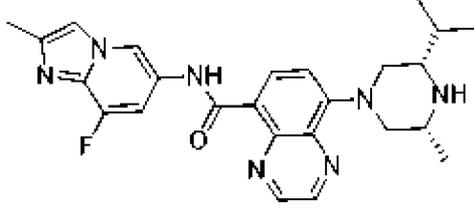
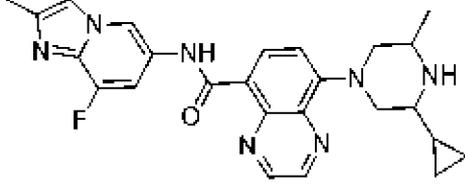
225	
226	
227	
228	
229	
230	

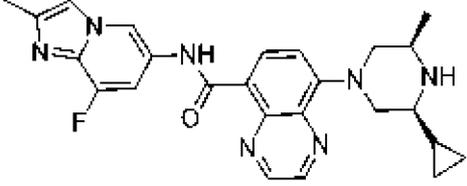
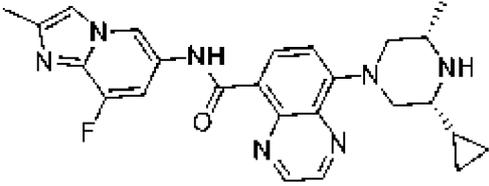
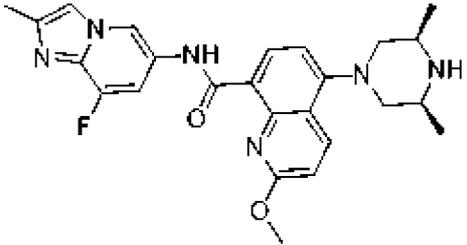
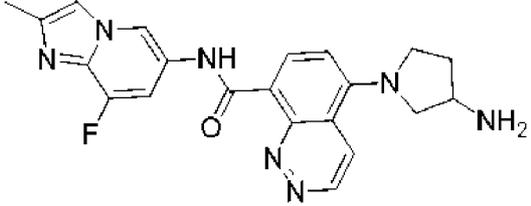
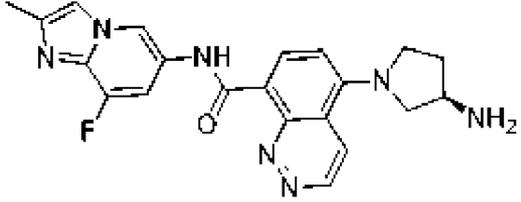
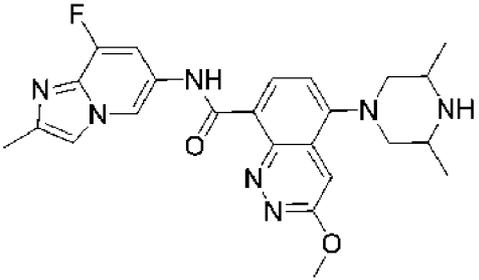
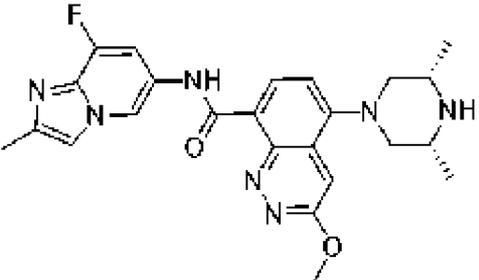


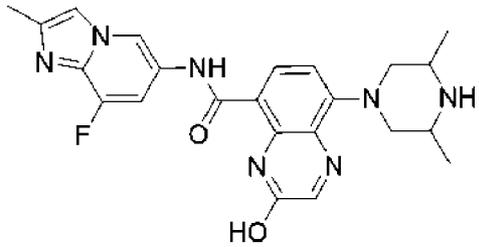
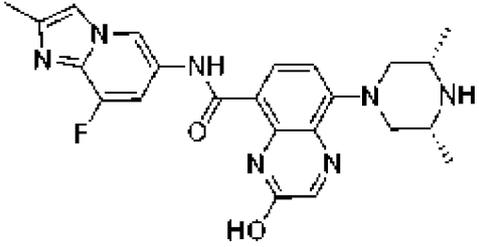
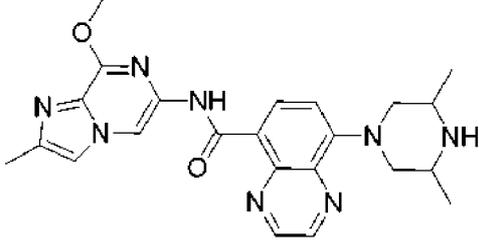
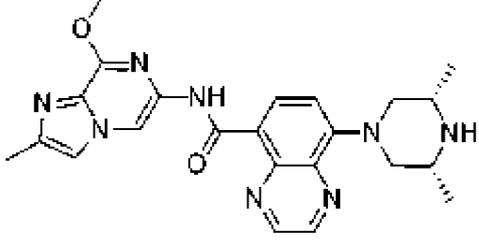
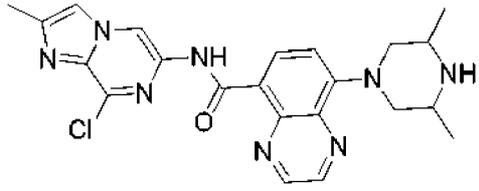
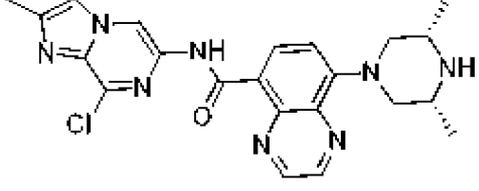
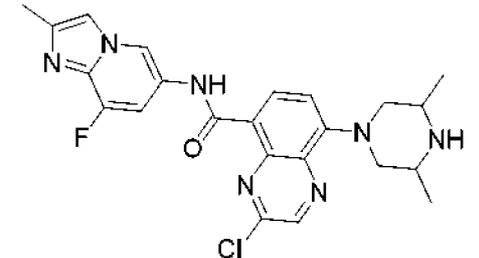
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	

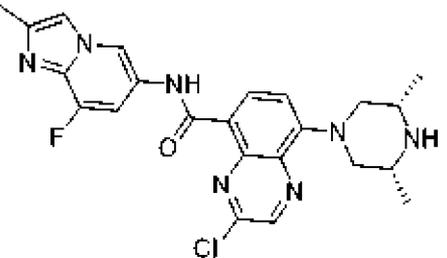
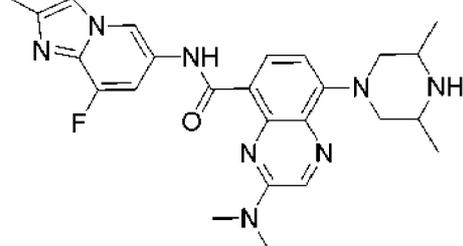
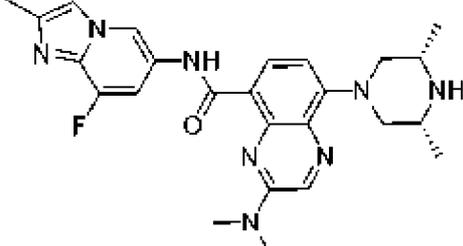
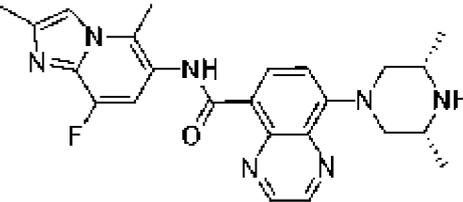
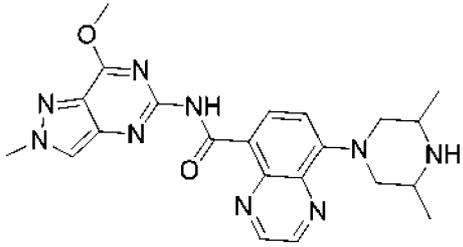
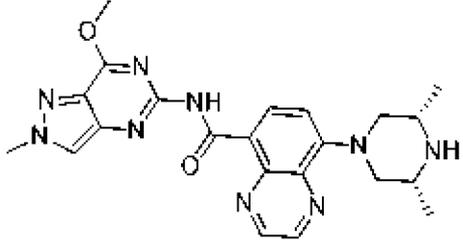
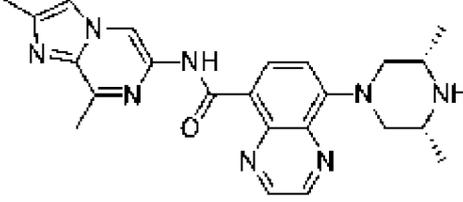
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

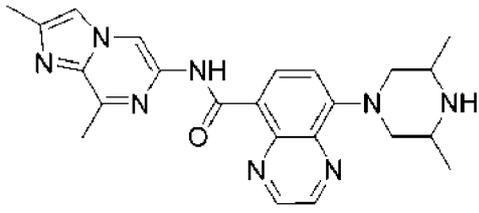
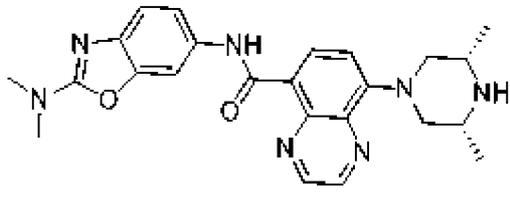
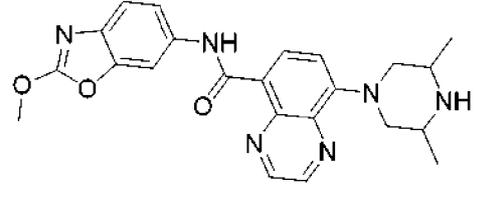
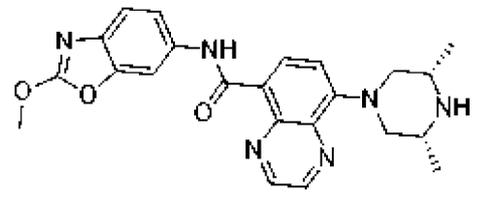
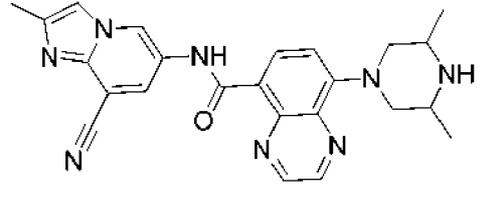
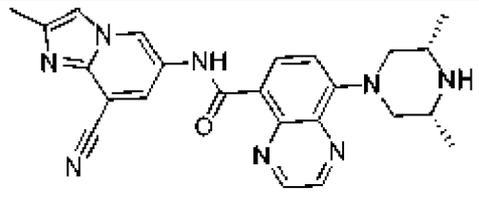
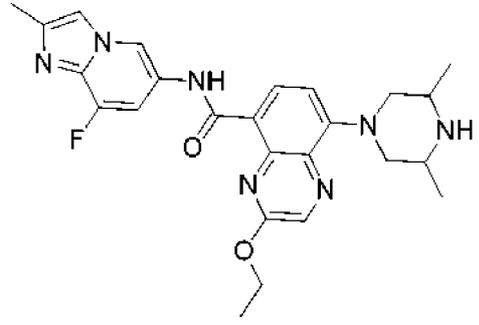
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	

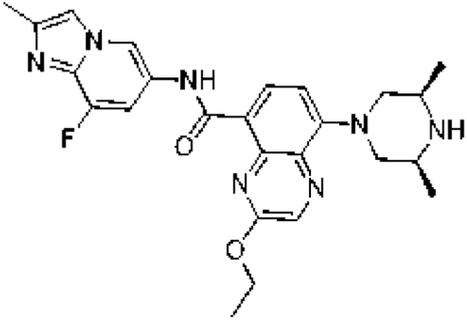
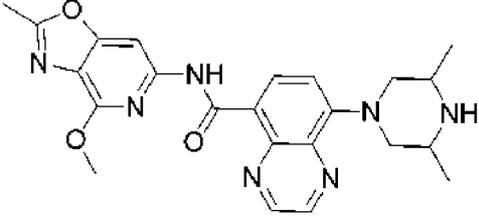
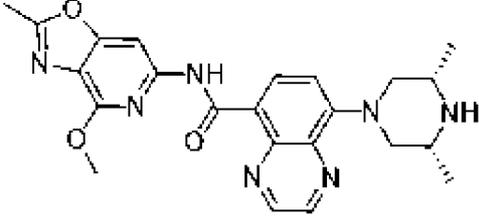
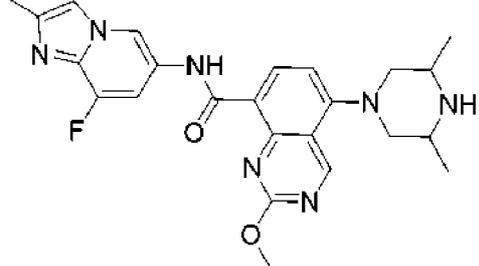
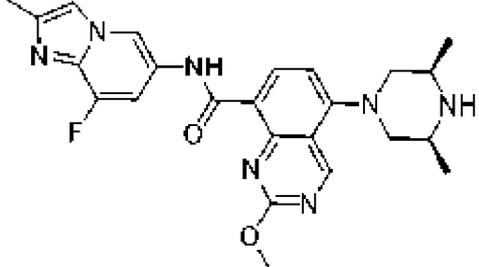
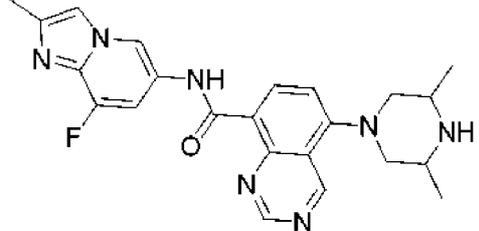
258	
259	
260	
261	
262	
264	
265	

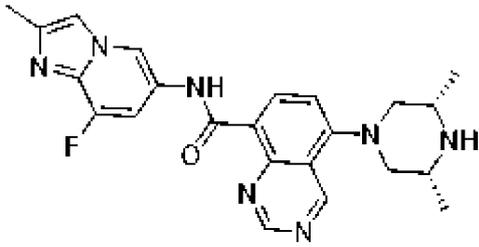
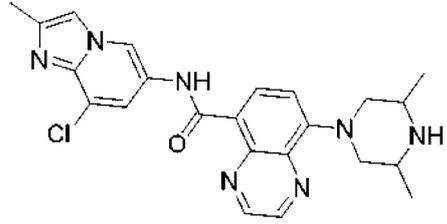
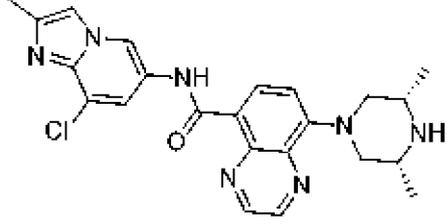
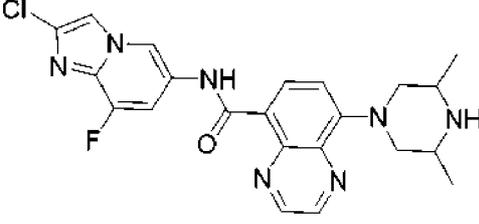
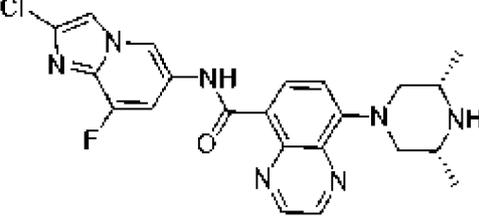
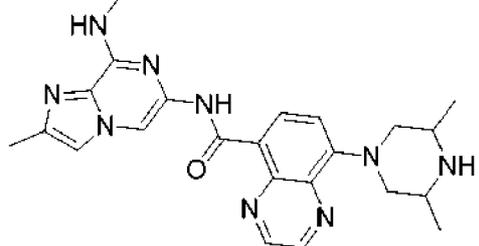
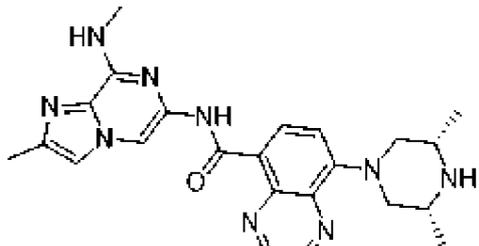
266	
267	
268	
269	
270	
271	
273	

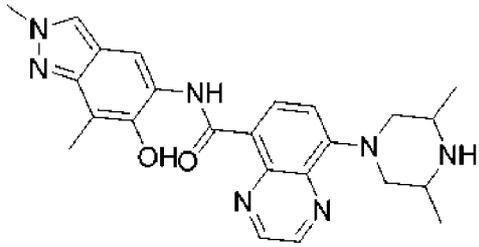
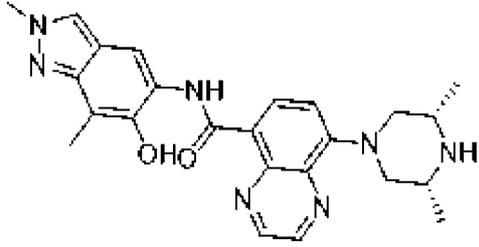
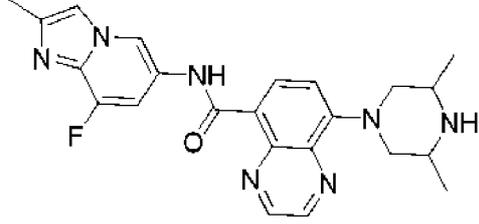
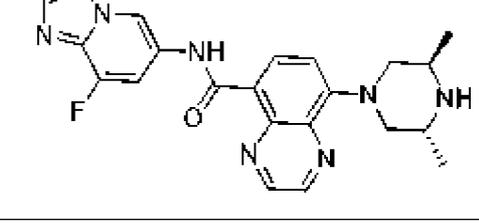
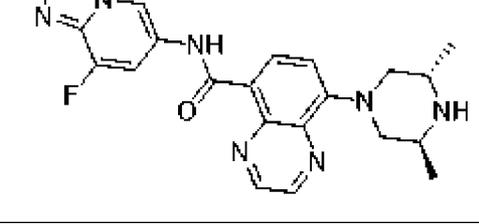
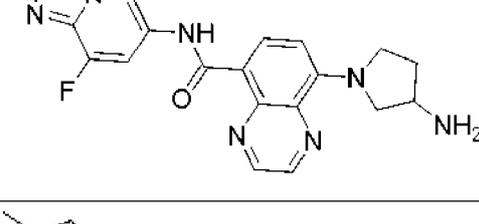
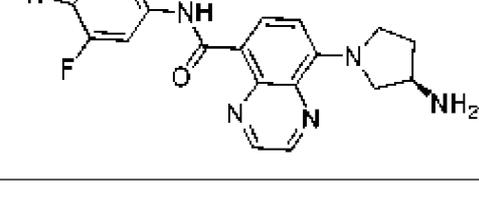
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

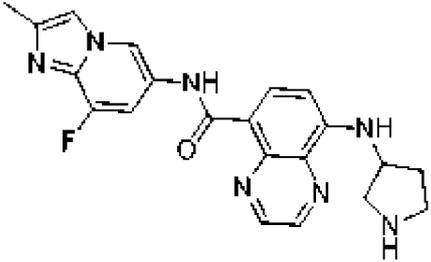
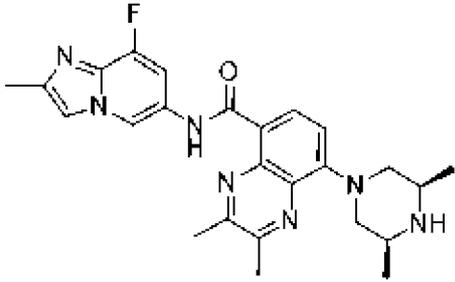
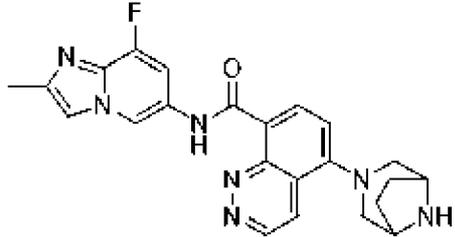
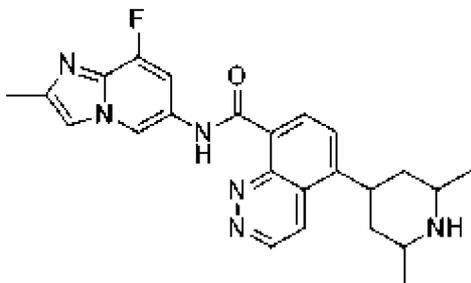
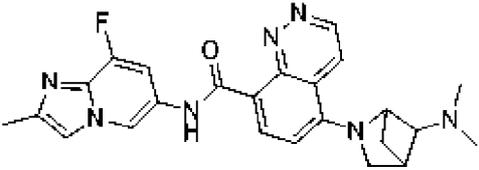
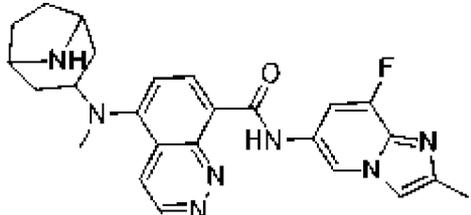
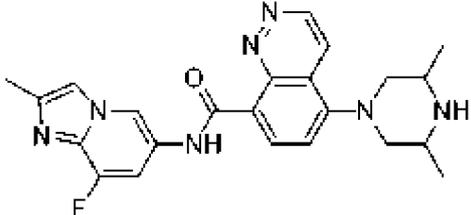
281	
282	
283	
285	
286	
287	
288	

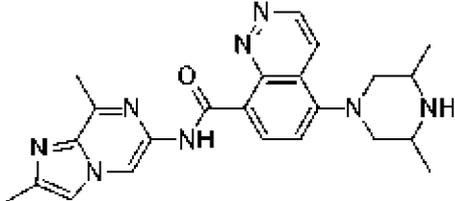
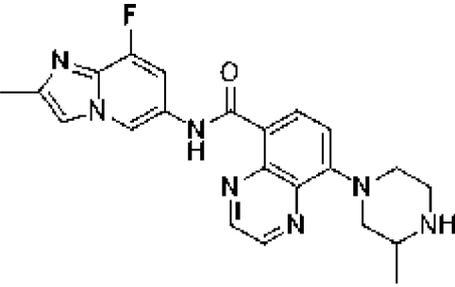
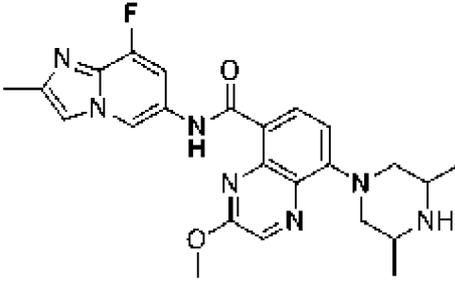
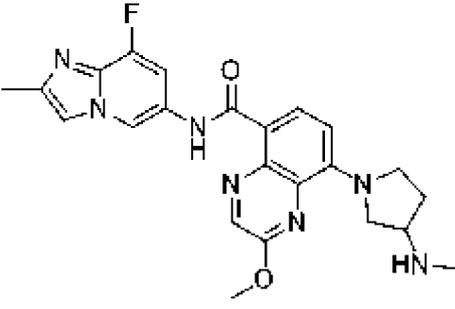
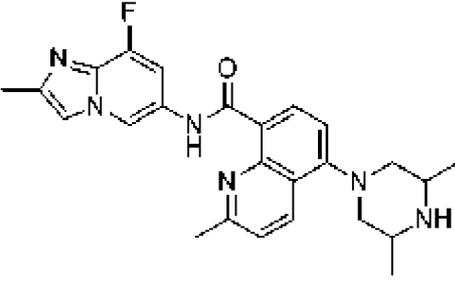
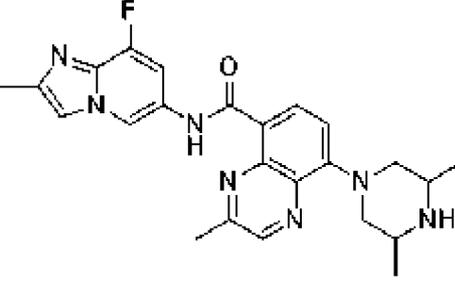
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

296	
297	
298	
299	
300	
301	

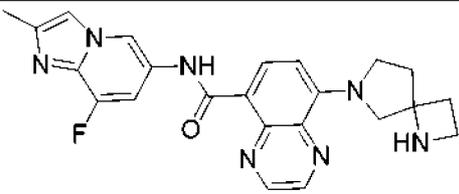
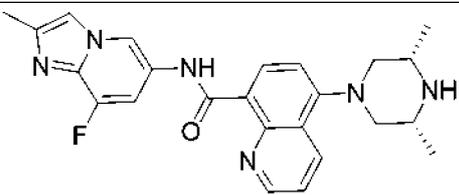
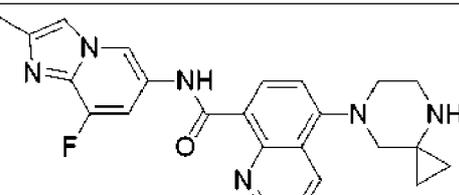
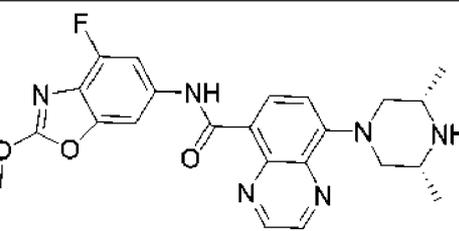
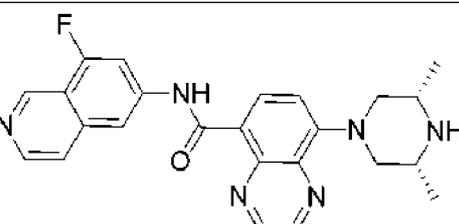
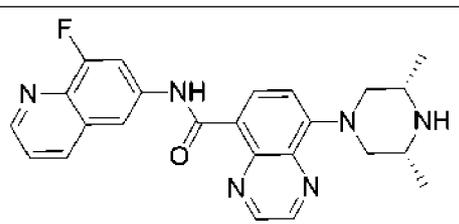
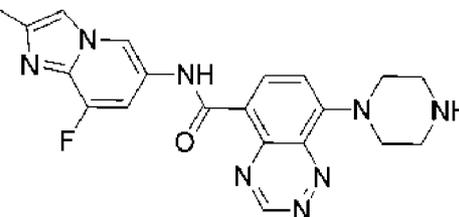
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	

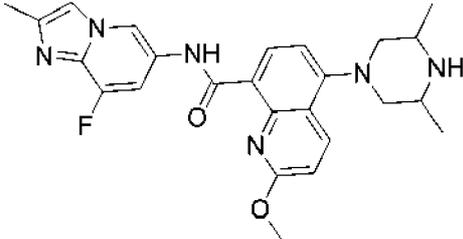
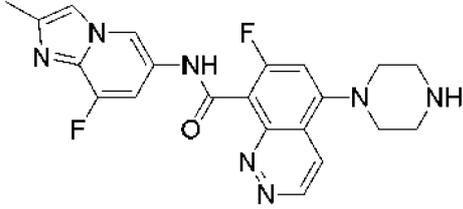
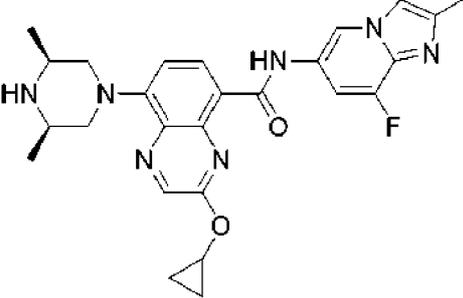
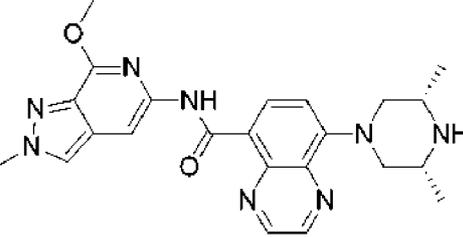
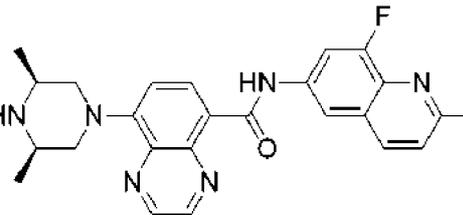
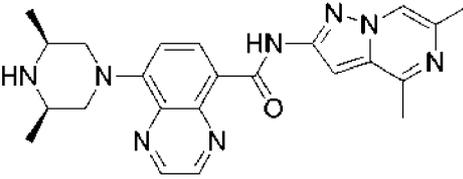
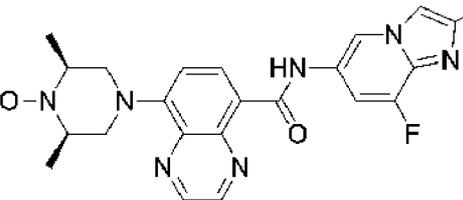
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	

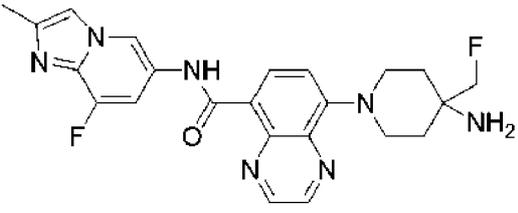
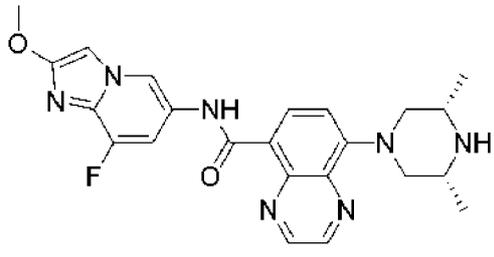
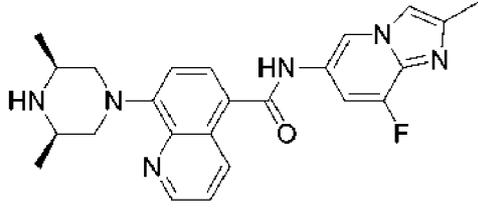
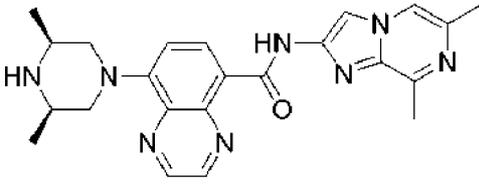
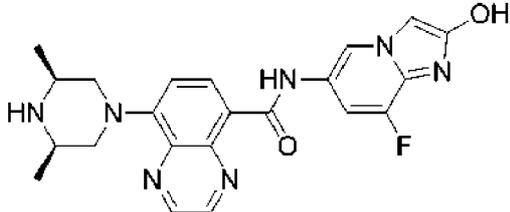
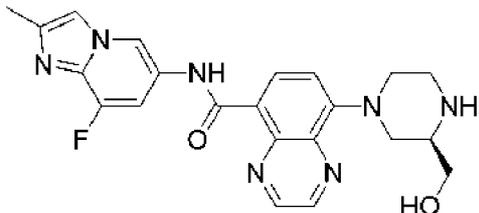
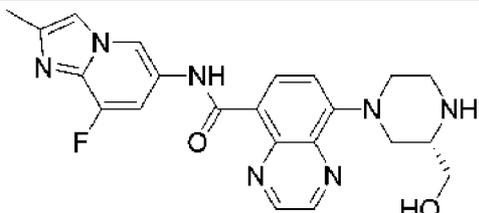
316	
318	
319	
320	
321	
322	
323	

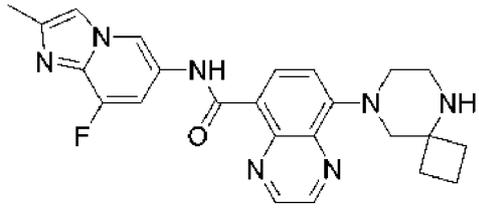
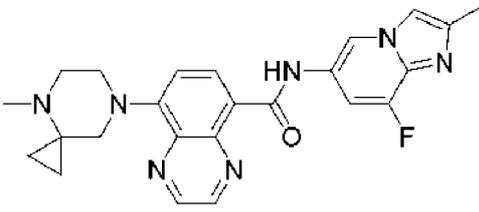
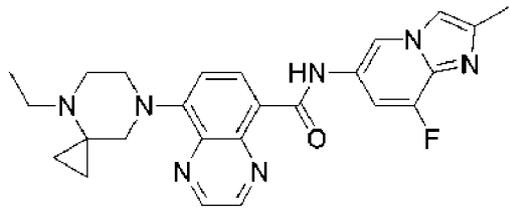
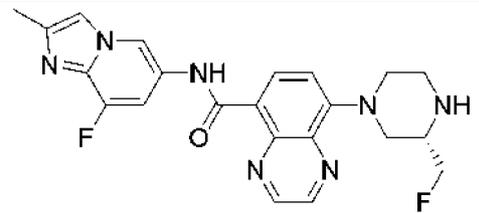
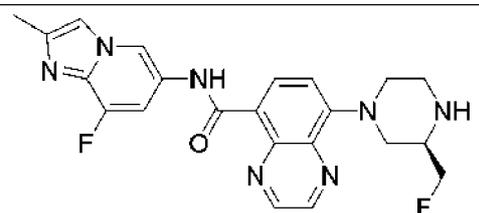
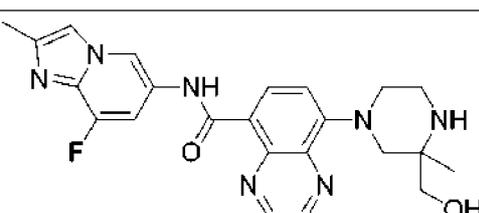
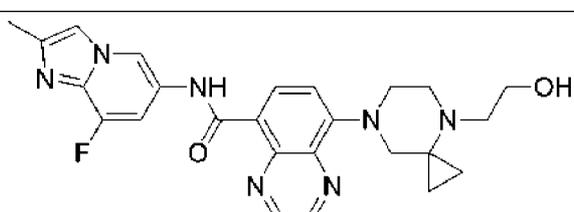
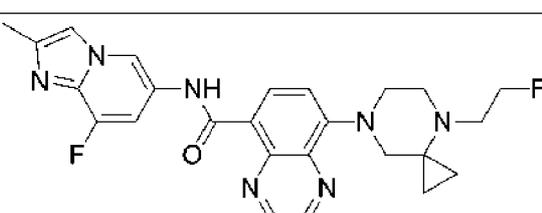
324	
325	
326	
327	
328	
329	

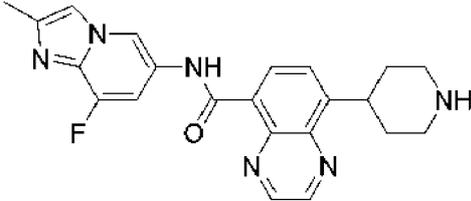
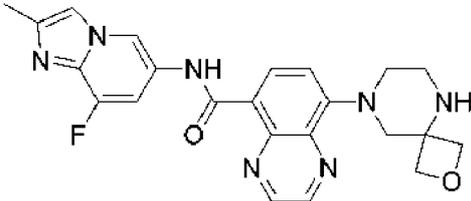
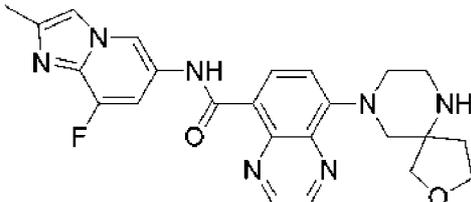
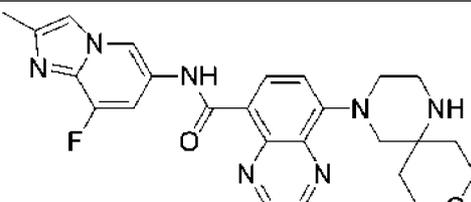
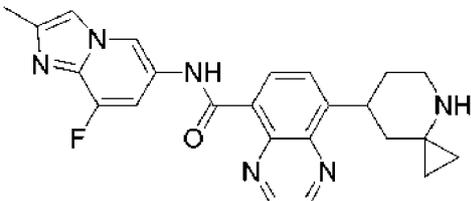
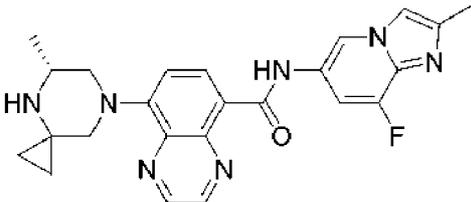
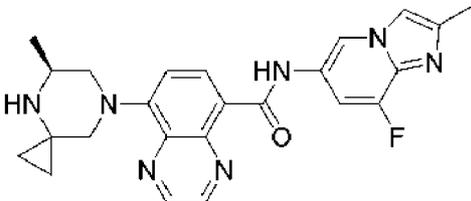


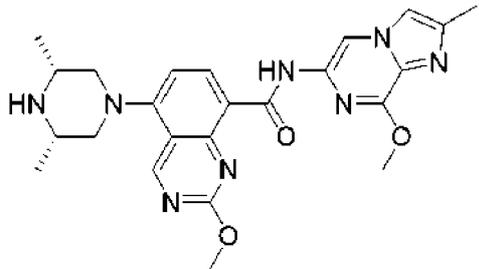
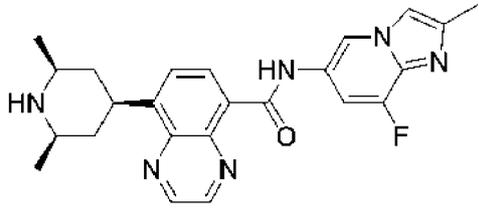
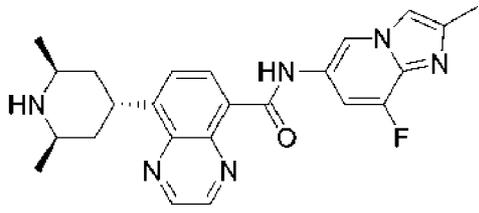
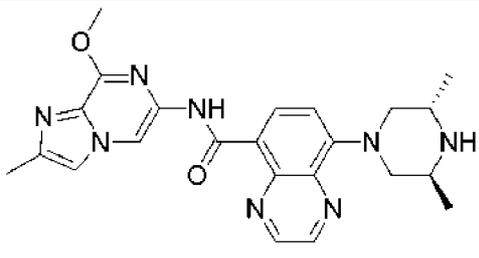
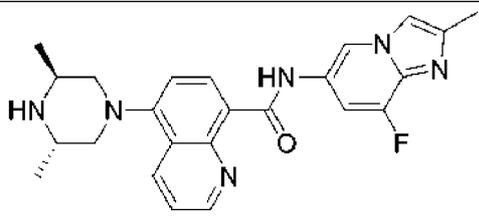
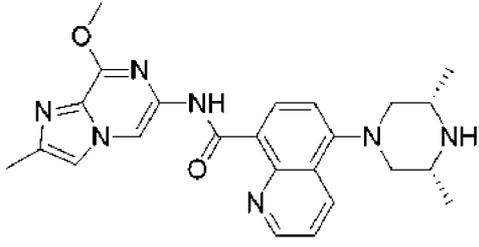
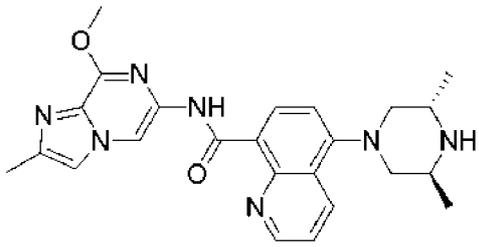
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	

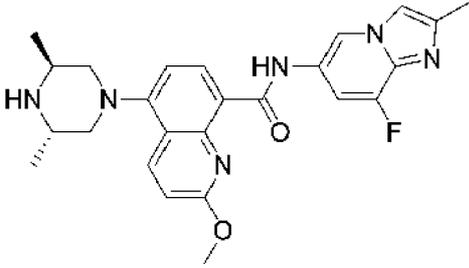
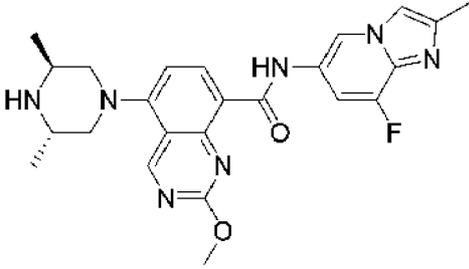
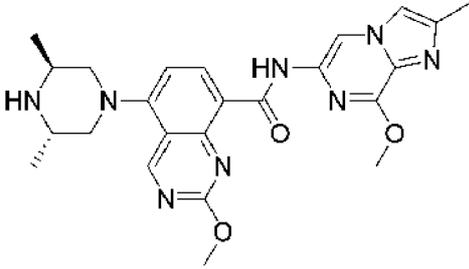
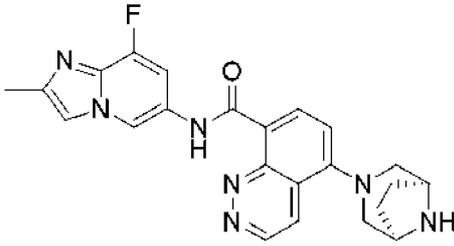
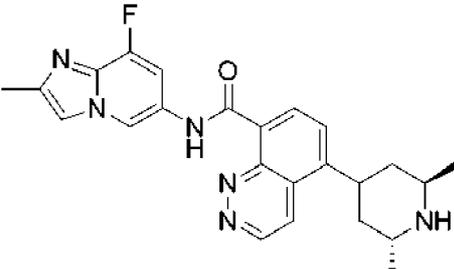
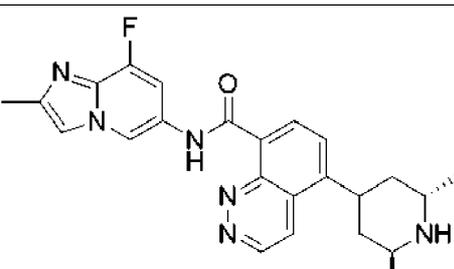
346	
350	
351	
352	
353	
354	
355	

356	 <chem>Cc1ccn2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)C(F)N</chem>
357	 <chem>COC1=CC=NC=C1C(F)=CNC(=O)c2ccc3ncnc3c2N4CCN(CC4)C</chem>
358	 <chem>Cc1ccn2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)C</chem>
359	 <chem>Cc1cc(C)n2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)C</chem>
360	 <chem>Cc1cc(O)n2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)C</chem>
361	 <chem>Cc1ccn2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)CO</chem>
362	 <chem>Cc1ccn2c1cnc2NC(=O)c3ccc4ncnc4c3N5CCN(CC5)CO</chem>

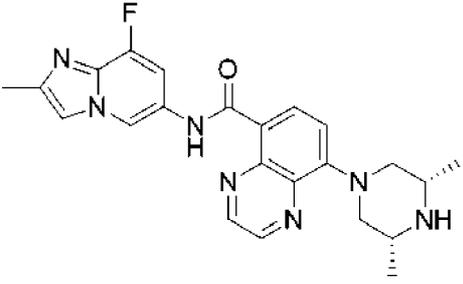
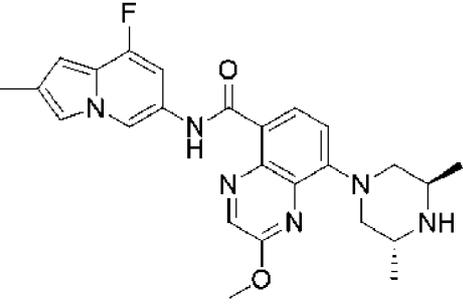
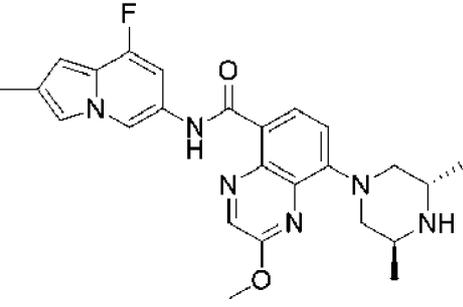
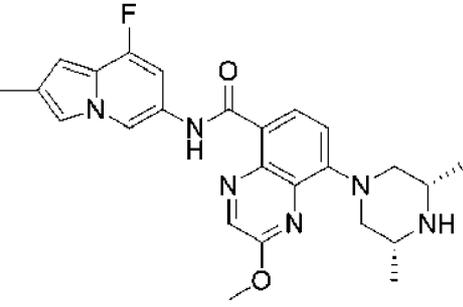
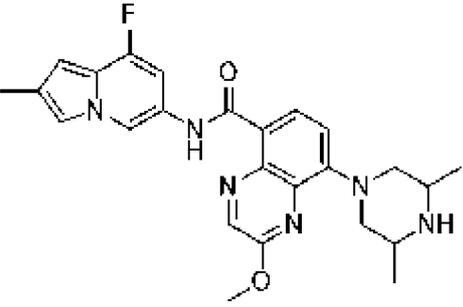
363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	

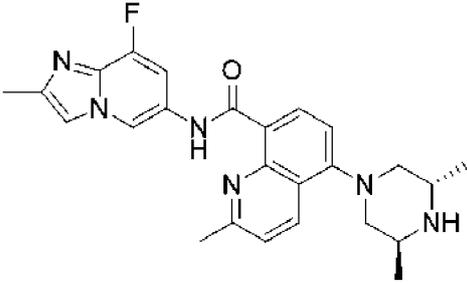
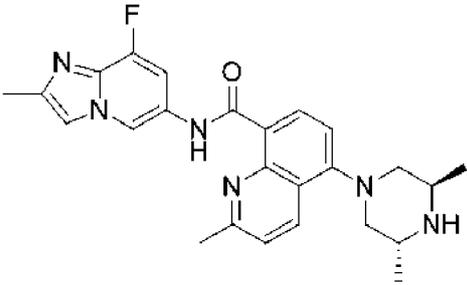
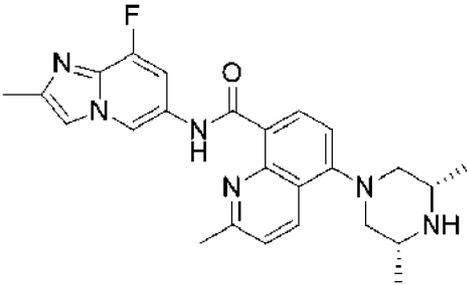
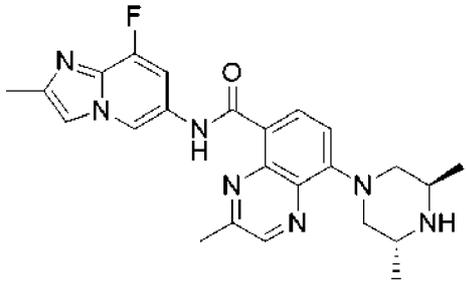
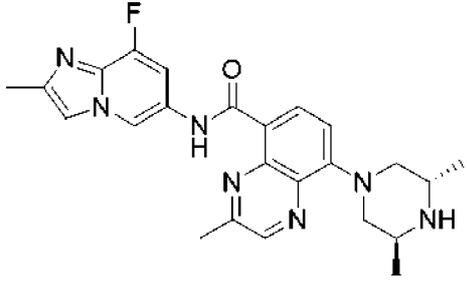
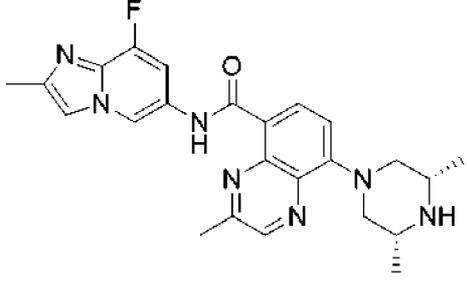
371	
372	
373	
374	
375	
376	
377	

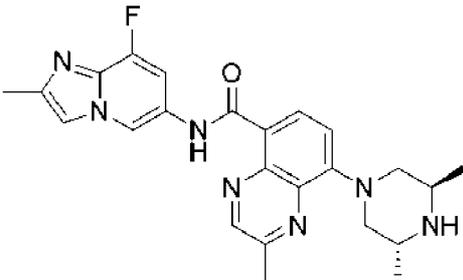
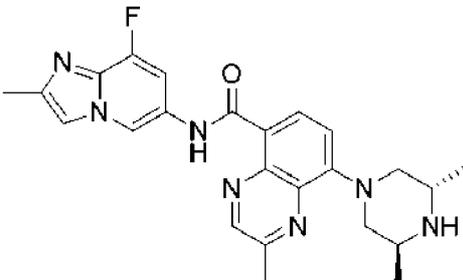
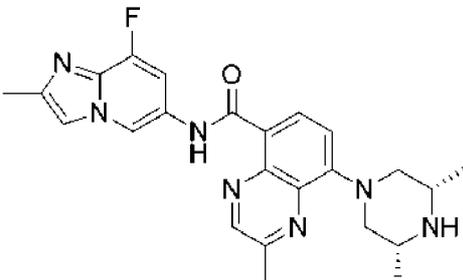
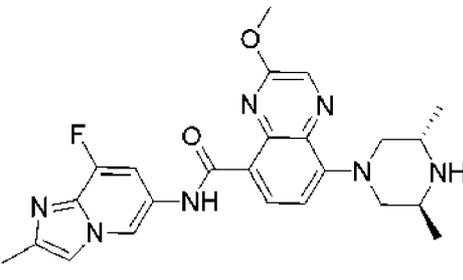
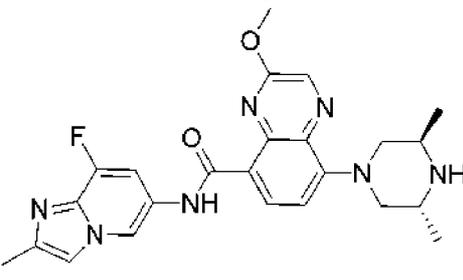
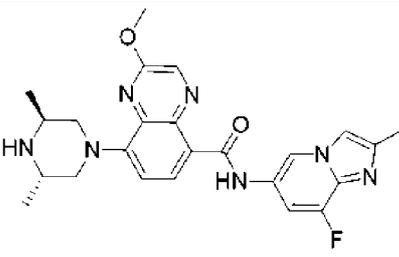
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	

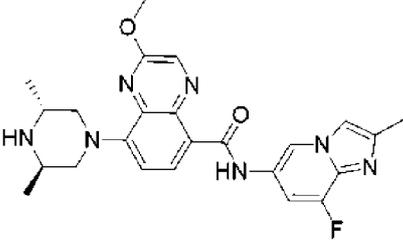
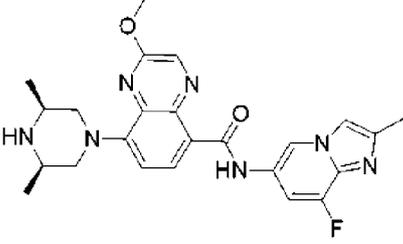
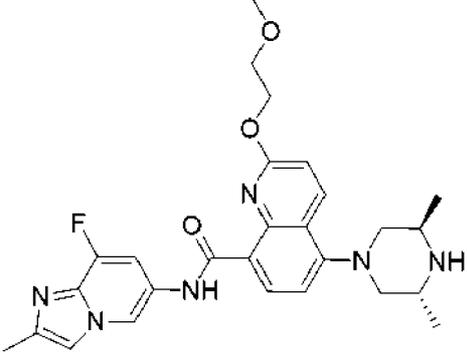
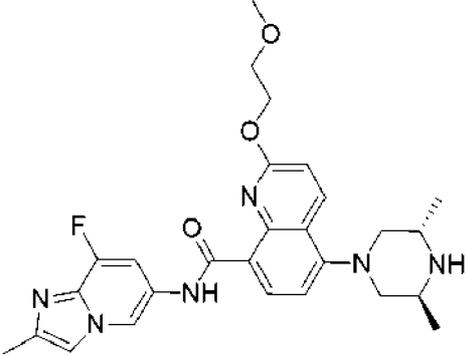
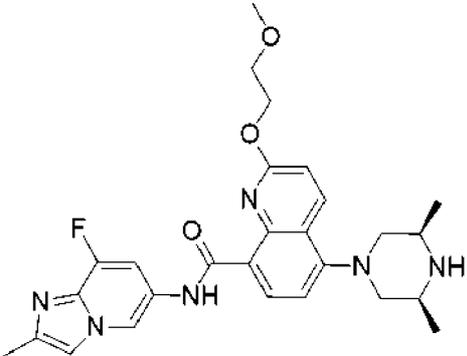
385	
386	
387	
388	
389	
390	

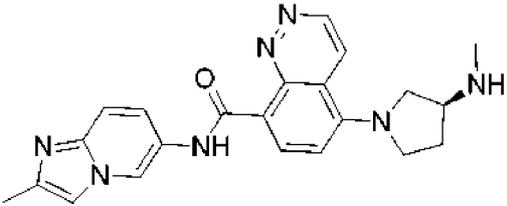
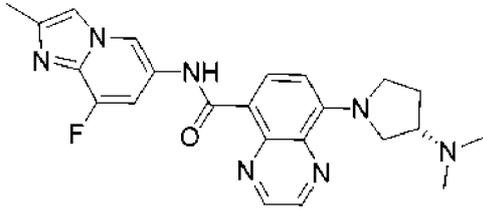
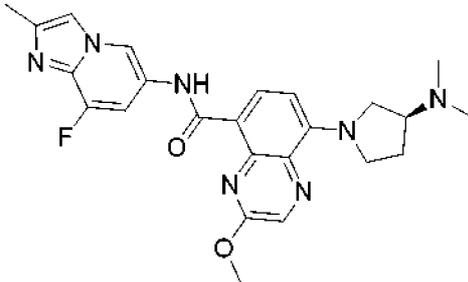
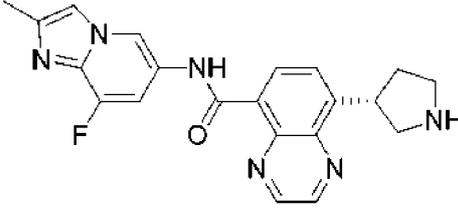
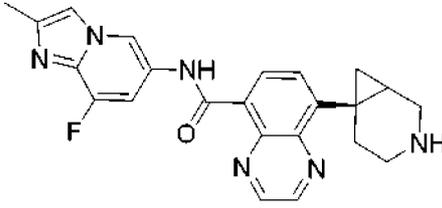
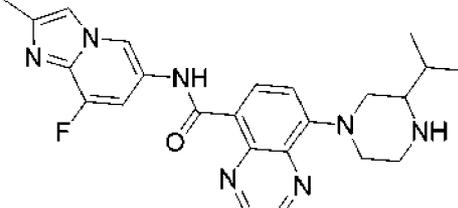
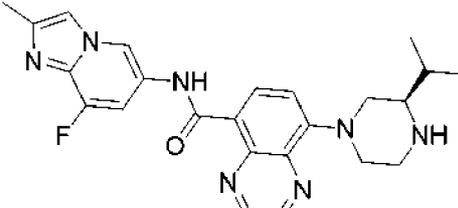
391	
392	
393	
394	
395	
396	
397	

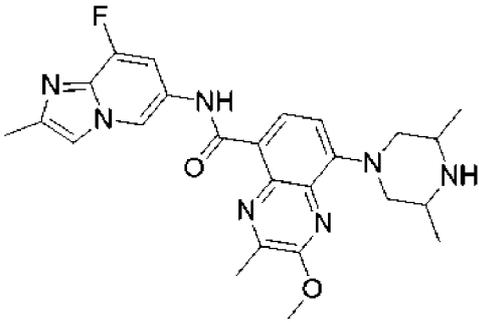
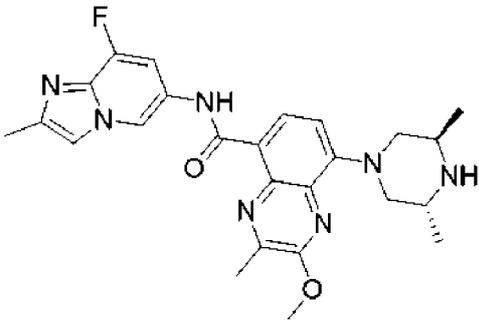
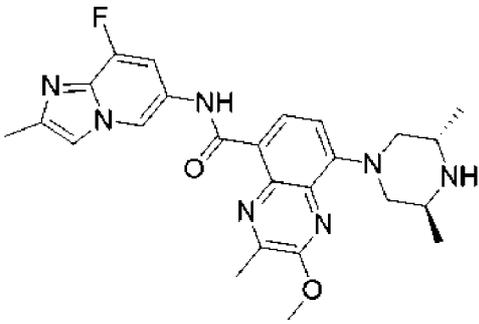
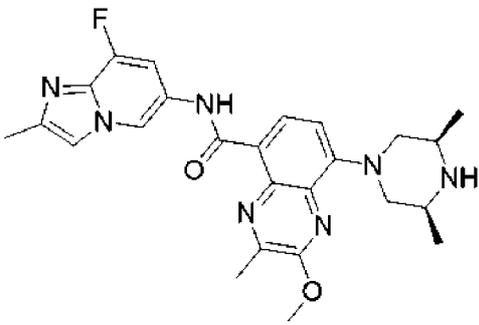
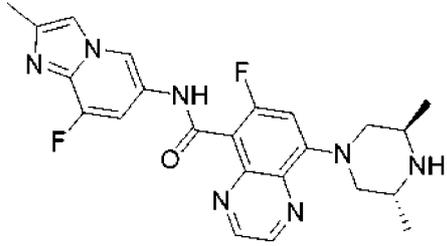
398	
399	
400	
401	
402	

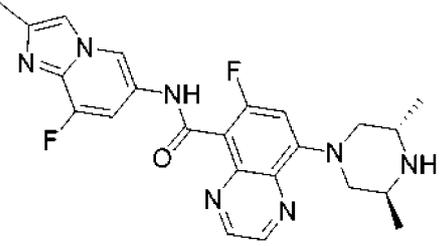
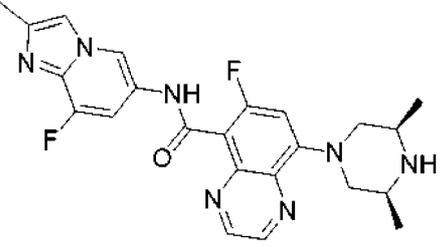
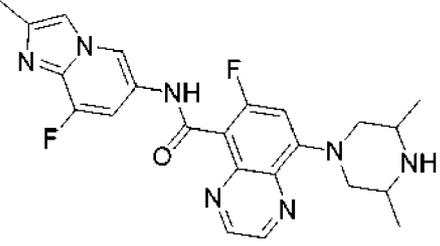
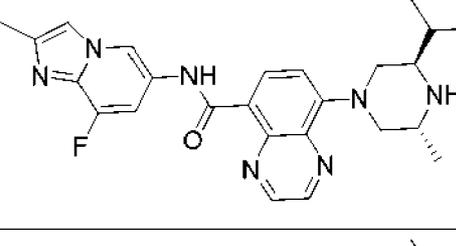
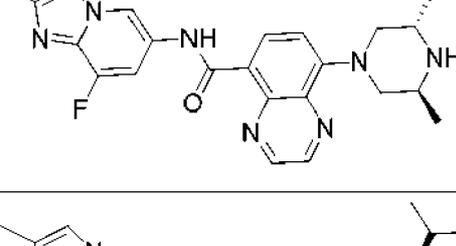
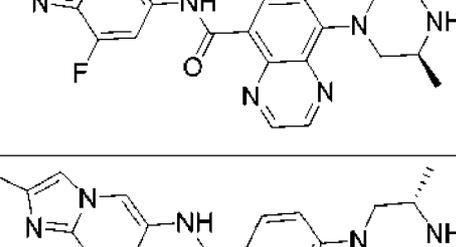
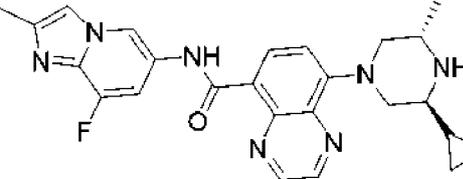
403	
404	
405	
406	
407	
408	

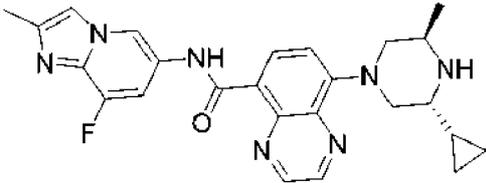
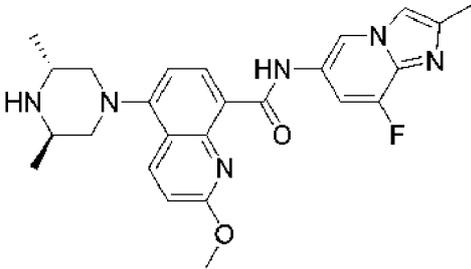
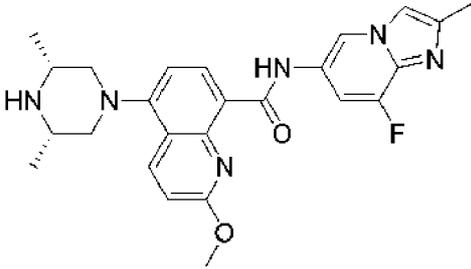
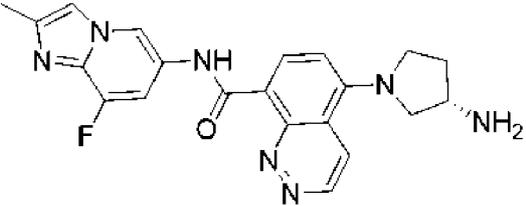
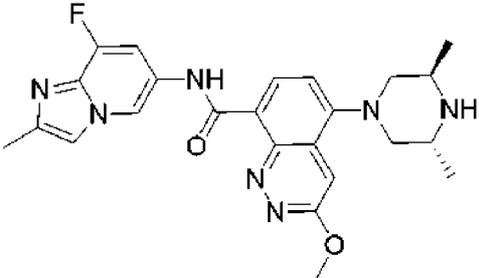
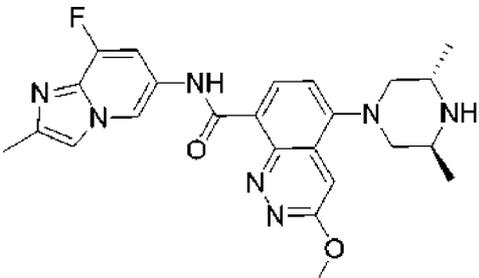
409	
410	
411	
412	
413	
414	

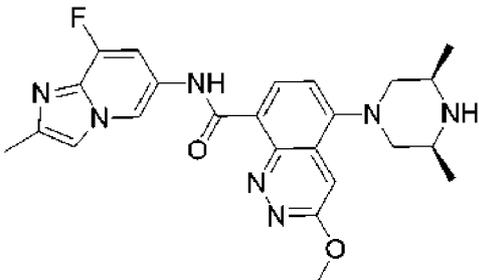
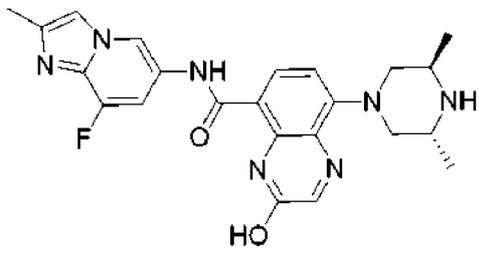
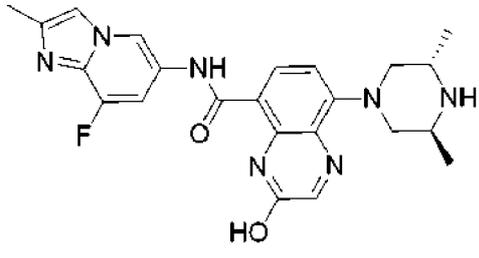
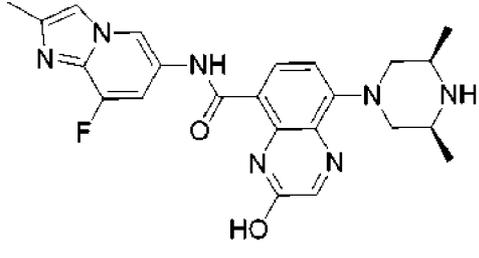
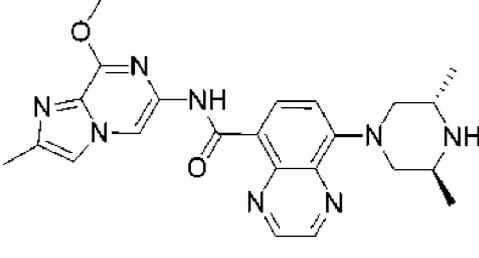
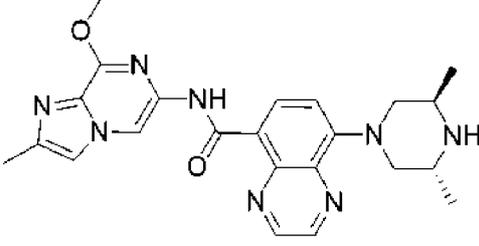
415	
416	
417	
418	
419	

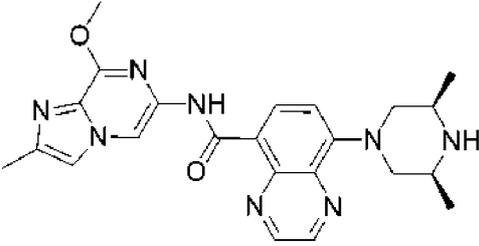
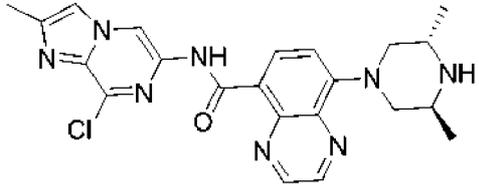
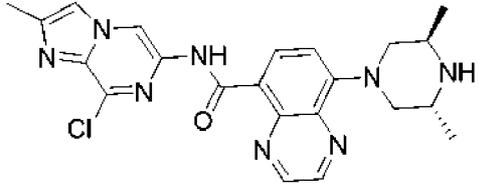
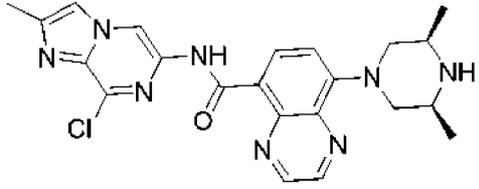
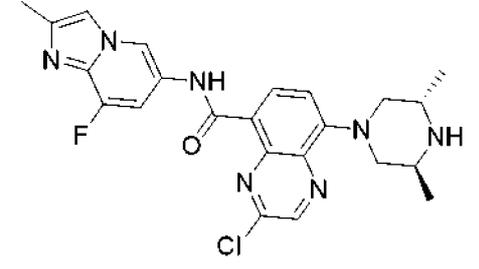
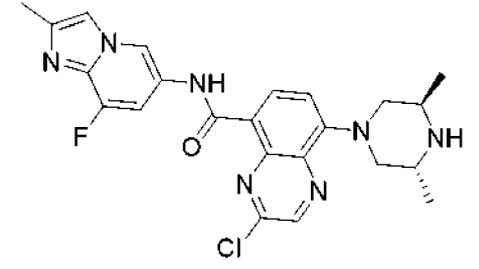
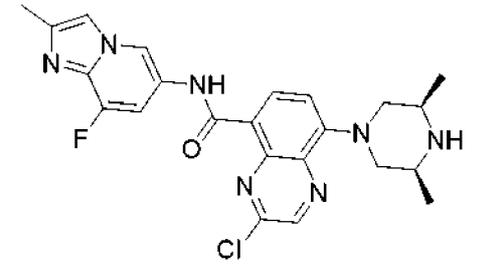
420	
421	
422	
423	
424	
425	
426	

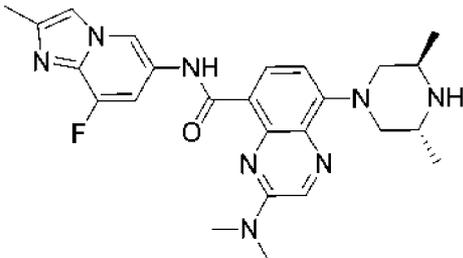
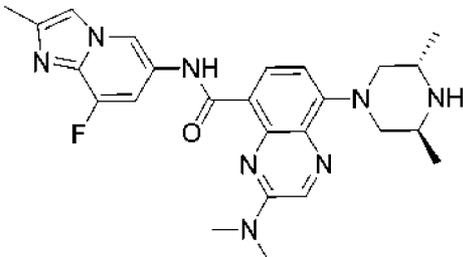
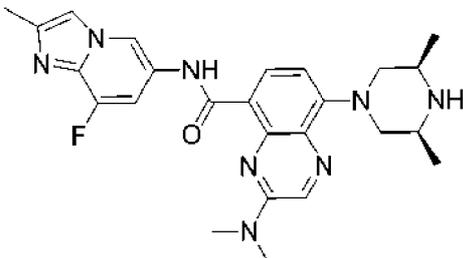
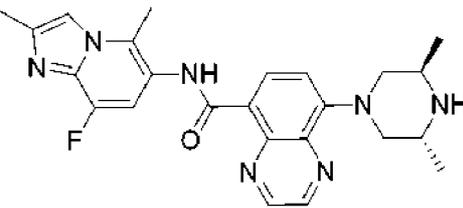
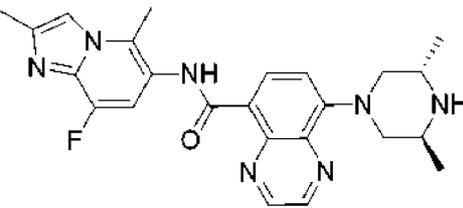
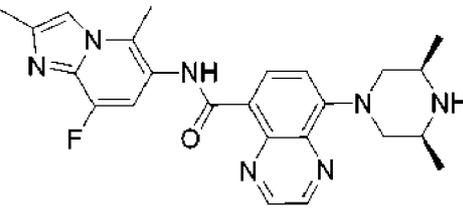
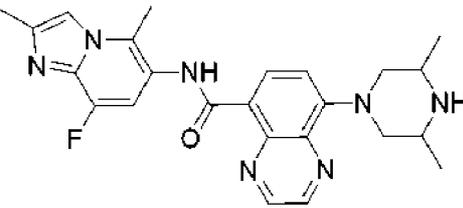
427	
428	
429	
430	
431	

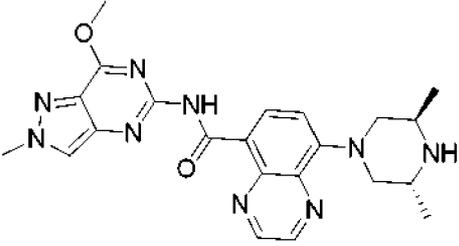
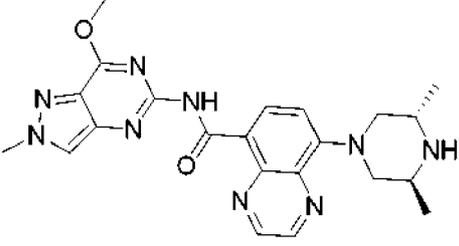
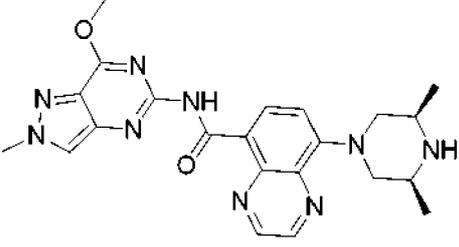
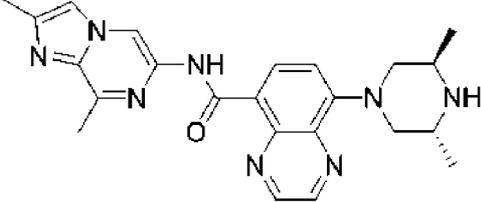
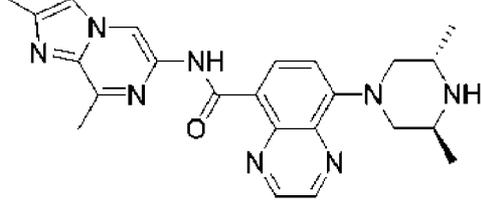
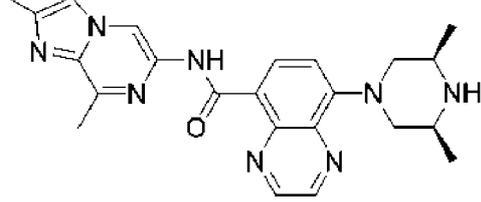
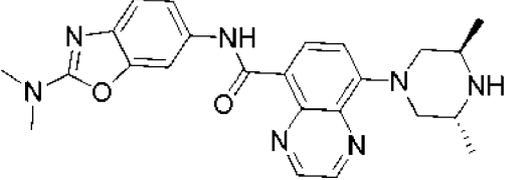
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

439	
440	
441	
442	
443	
444	

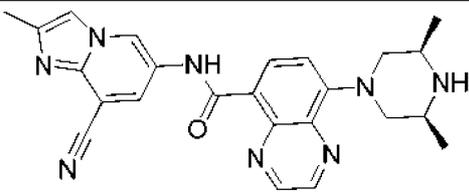
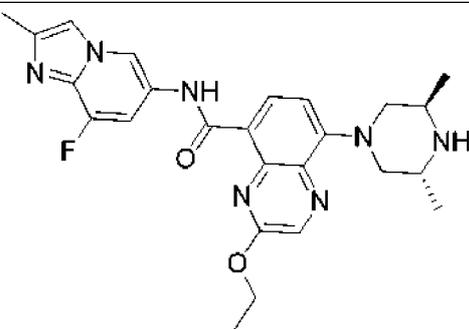
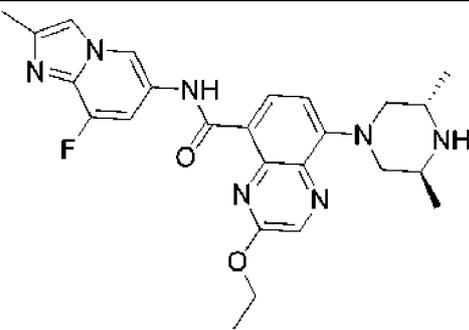
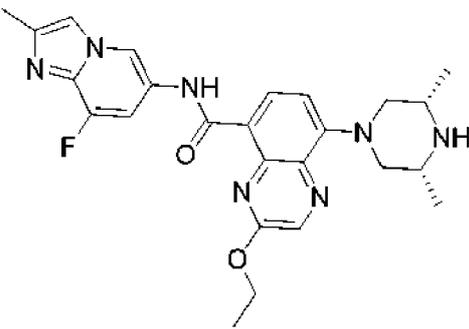
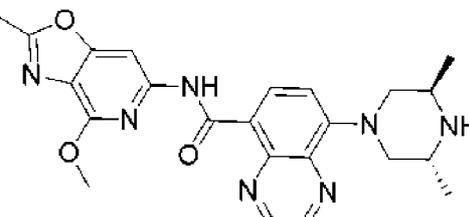
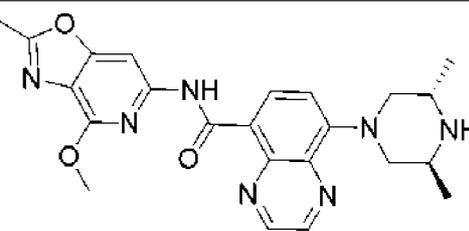
445	
446	
447	
448	
449	
450	

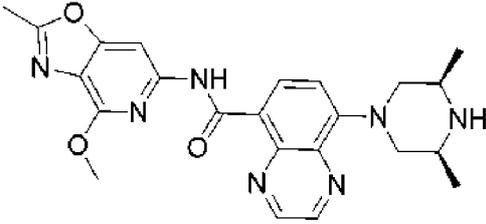
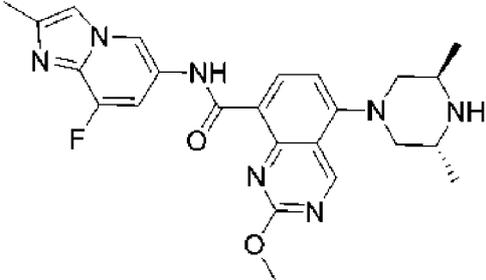
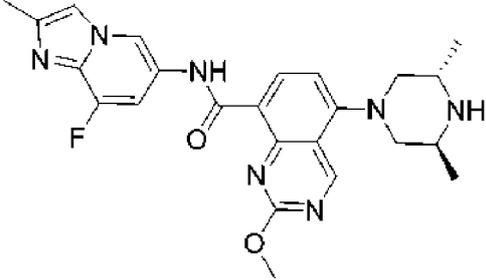
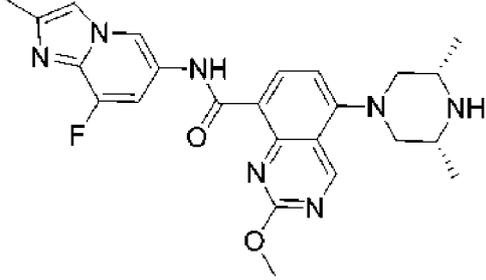
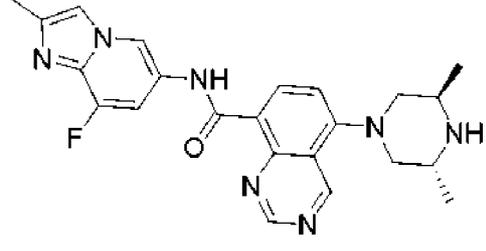
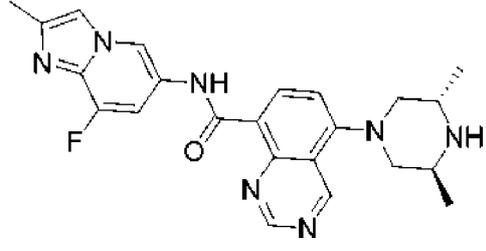
451	
452	
453	
454	
455	
456	
457	

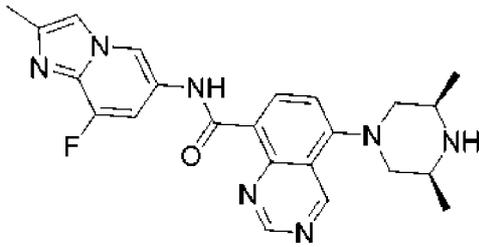
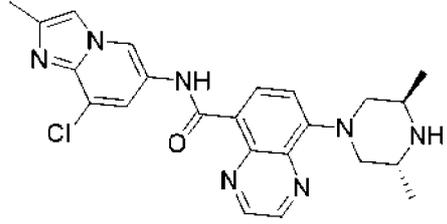
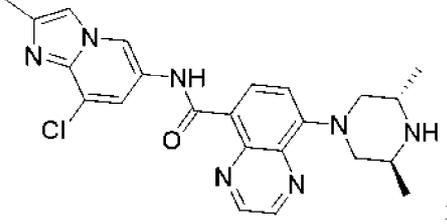
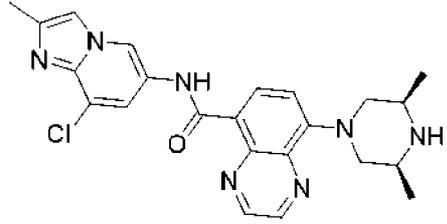
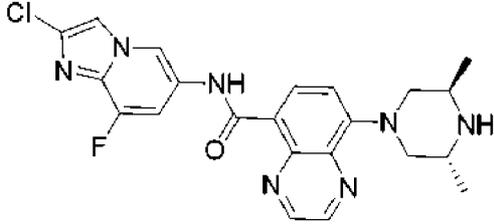
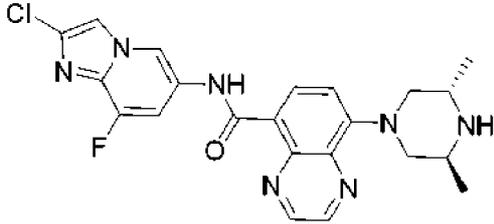
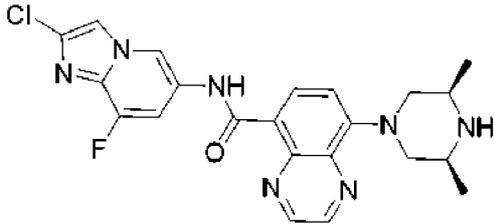
458	
459	
460	
461	
462	
463	
464	

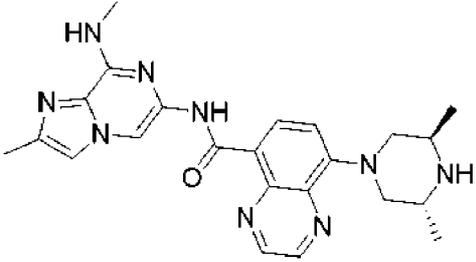
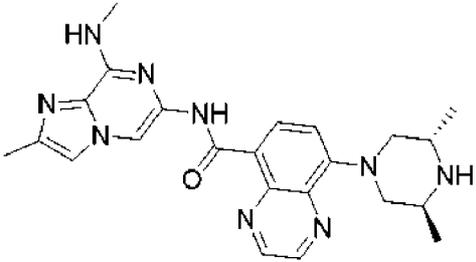
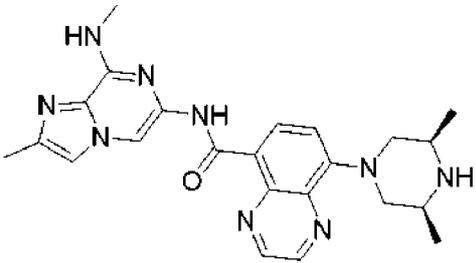
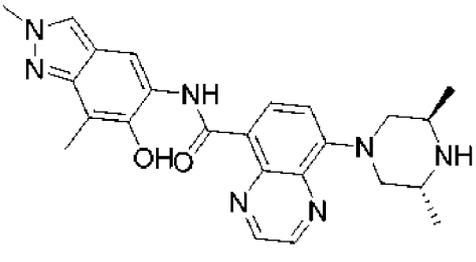
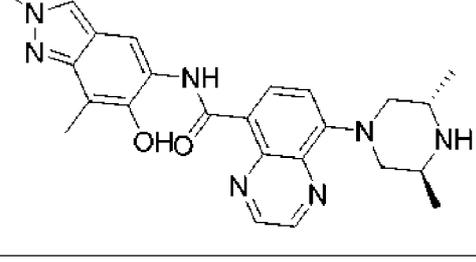
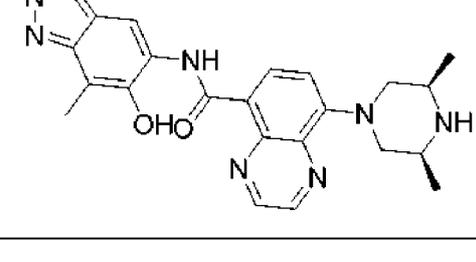
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	

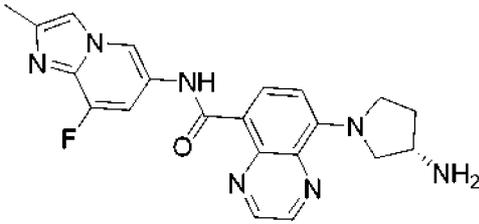
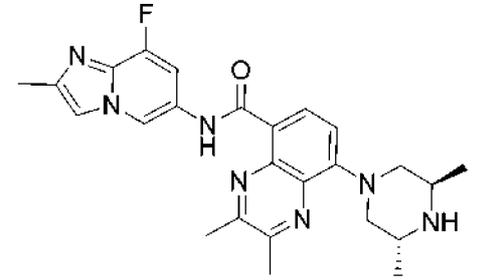
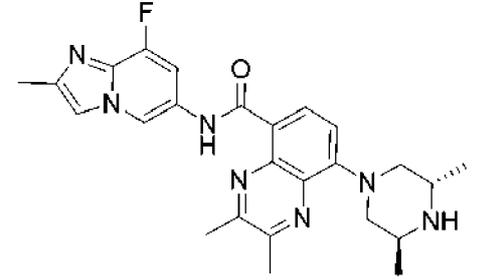
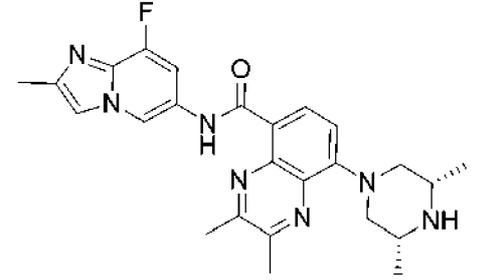
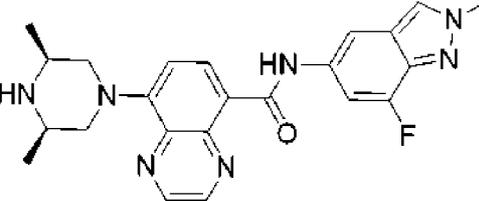
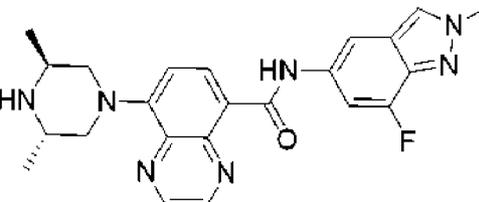
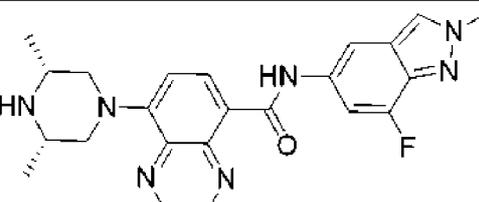
472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	
479	

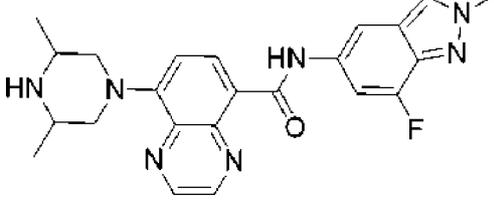
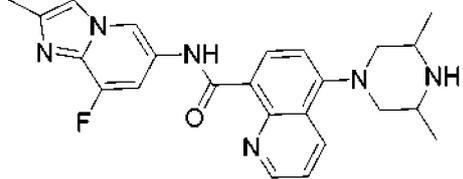
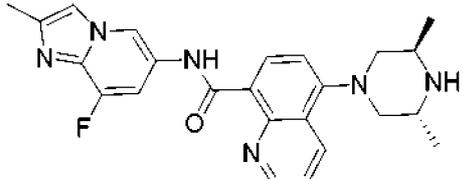
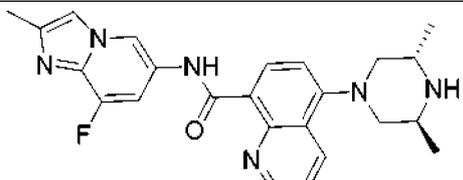
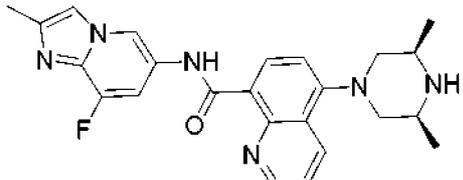
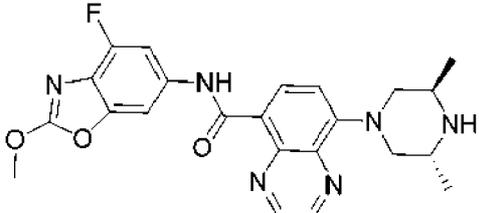
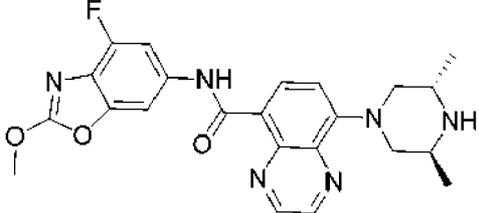
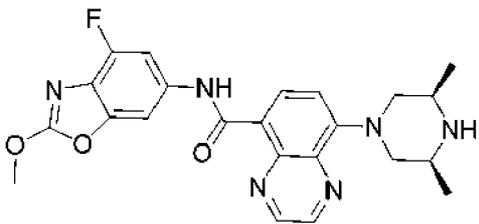
480	
481	
482	
483	
484	
485	

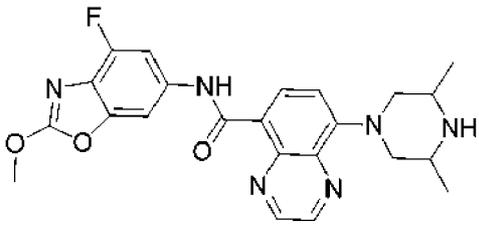
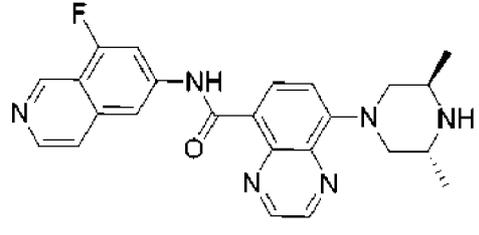
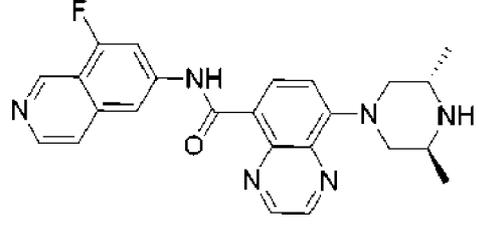
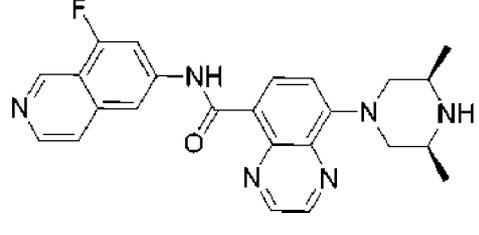
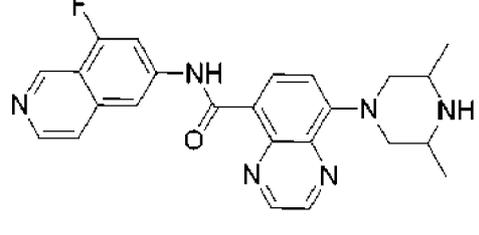
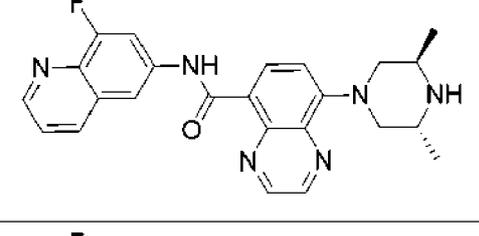
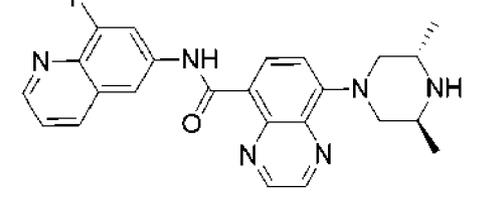
486	
487	
488	
489	
490	
491	

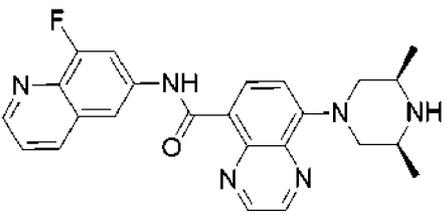
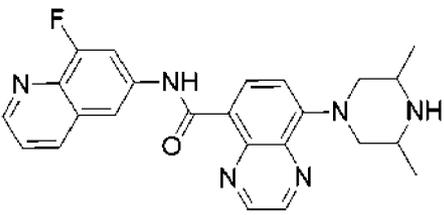
492	
493	
494	
495	
496	
497	
498	

499	
500	
501	
502	
503	
504	

505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	

512	
513	
514	
515	
516	
517	
518	
519	

520	
521	
522	
523	
524	
525	
526	

527	
529	

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) выбрано из соединений 161-184. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) представляет собой соединение, отличное от соединений 100-160. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) выбрано из соединения 101, 103, 112, 128, 130, 137, 146, 147, 149, 151, 153, 157, 158, 159, 161, 162, 165, 169, 171, 172 или 173. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I-g) выбрано из соединения 101, 103, 112, 128, 130, 137, 146, 147, 149, 151, 153, 157, 158, 159, 161, 162, 165, 169, 171, 172 или 173.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I) представляет собой: а) соединение 161; b) соединение 162; c) соединение 163; d) соединение 164; e) соединение 165; f) соединение 166; g) соединение 167; h) соединение 168; i) соединение 169; j) соединение 170; k) соединение 171; l) соединение 172; m) соединение 173; n) соединение 174; p) соединение 176; q) соединение 177; r) соединение 178; s) соединение 179; t) соединение 180; u) соединение 181; v) соединение 182; w) соединение 183; или x) соединение 184. В некоторых вариантах осуществления формулы (I) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 100 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 101 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 103, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 104, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 4,7-дiazаспиро[2.5]октанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 105, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2-диметилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 106, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, октагидропирроло[1,2-а]пиразинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 107, 153, 154, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или

стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, (1R,5S)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 108, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 3-(трет-бутиламино)пирролидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 109, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); W, Y и Z каждый представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 110, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); X и Y каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); W и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 111, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W и Y каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 112, или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 113, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  отсутствует; W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(OCH_3)$ ); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 114, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метил-2H-индазол);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 115, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 4-фтор-2-метил-2H-индазол);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 116, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 4-фтор-2-метилбензо[*d*]оксазол);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 117, или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 4-фтор-2-метилбензо[d]тиазолил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 118, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметилимидазо[1,2-а]пиридилил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 119, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метилимидазо[1,2-а]пиразинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 120, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 121, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 122, или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 4,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 123, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 124, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 125, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой моноциклический гетероарил (например, пиразил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 126, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 1-метилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 127, или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 128, 146, 147 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 1,2-диметилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 129, 149, 150, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-этилпиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 130, 151, 152, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 131, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2-метил-2,6-diazаспиро[3.3]гептанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 132, или его

фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 1,3'-бипирролидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 133, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 3-(N,N-диметил)аминопирролидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 134, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  представляет собой  $-N(R^4)-$  (например,  $-N(CH_3)-$ );  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 135, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  представляет собой  $-N(R^4)-$  (например,  $-N(CH_3)-$ );  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 136, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-(N, N-диметил)аминопиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z

представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 137, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-(N-трет-бутил)аминопиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 138, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-(N-этил)аминопиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 139, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 1-метилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 140, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 1-этилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 141, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,6-диметилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у

равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 142, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 143, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  and  $L^2$  отсутствуют; W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, C(OH)); и Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-b) представляет собой соединение 144, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 145, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 5-метиламино-2-азабицикло[2.1.1]гексанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 148, 160, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, (1R,4S)-5-диметиламино-2-азабицикло[2.1.1]гексанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой

$C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 155, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой бициклический гетероцикл (например, (1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октанил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  представляет собой  $-N(R^4)-$  (например,  $-N(CH_3)-$ );  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 156, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 2-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); X и Y каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); W и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 157 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-(N, N-диметил)аминопиперидинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); X и Y каждый независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); W и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 158 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(CH_3)$ ); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 159 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероцикл (например, (2S,6R)-2,6-диметил-4-пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-

a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из  $W$  и  $X$  независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  и  $Z$  представляют собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 161, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(CH_3)$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 162, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)этан-1-И);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из  $W$  и  $X$  независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  и  $Z$  представляют собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 163, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиперазинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из  $W$  и  $X$  независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  и  $Z$  представляют собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 164, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 165, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой

моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой N; X представляет собой N; Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Z представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 166, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-циано-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 167, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-этил-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 168, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(OCH_3)$ ); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 169, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазинил); В представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперадинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 170, или его фармацевтически

приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой бициклический гетероцикл (например, 1,7-дiazаспиро[3.5]нонанил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой N; Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 171, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, (2S,6R)-2,6-диметил-4-пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиперазинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 172, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(OCH_2CH_2OCH_3)$ ); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 173, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 176, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2-метилимидазо[1,2-а]пиперазин-8(7H)-I);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у

равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 177, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 2,7-диметил-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 178, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 179, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой N; Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(OCH_2CH_2OCH_3)$ ); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 180, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 6-гидрокси-2,7-диметил-2Н-индазол);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) и (I-f) представляет собой соединение 181, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), А представляет собой моноциклический гетероцикл (например, пиперазинил); В представляет собой бициклический гетероарил (например, 1-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)этан-1-ол);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); каждый

из W и X независимо представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 182, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(OCH_3)$ ); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 183, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, пиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $C(CH_2CH_3)$ ); Y и Z представляют собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) и (I-g) представляет собой соединение 185, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2,6-диметилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой N; X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 186, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 2-метилпиперазинил); B представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ ); W представляет собой N; X представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Y представляет собой  $C(R^{3a})$  (например, CH); Z представляет собой N; и у равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 187, 188, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I), A представляет собой моноциклический гетероциклил (например, 1,7-дiazаспиро[3.5]нонанил); B представляет

собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $N$ ;  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 189, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

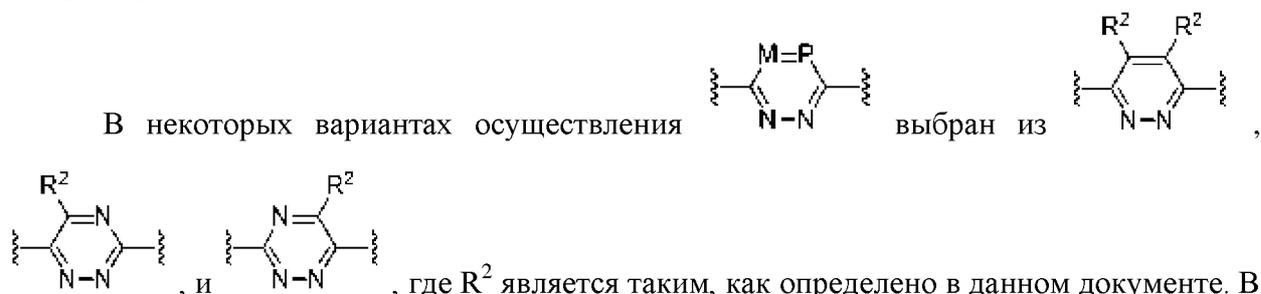
В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 3-( $N$ -метиламино)пирролидинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $N$ ;  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 190, 193, 194, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-( $N$ -этиламино)пиперидинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $N$ ;  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 191, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

В некоторых вариантах осуществления Формулы (I),  $A$  представляет собой моноциклический гетероцикл (например, 4-( $N$ -метил)аминометанил)пиперидинил);  $B$  представляет собой бициклический гетероарил (например, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридинил);  $L^1$  отсутствует;  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$  (например,  $-C(O)N(H)-$ );  $W$  представляет собой  $N$ ;  $X$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Y$  представляет собой  $C(R^{3a})$  (например,  $CH$ );  $Z$  представляет собой  $N$ ; и  $u$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (I-a) и (I-e) представляет собой соединение 192, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

Как в общем описано в данном документе для формулы (II) каждый из  $M$  и  $P$  независимо относится к  $C(R^2)$  или  $N$ . В некоторых вариантах осуществления каждый из  $M$  и  $P$  независимо представляет собой  $C(R^2)$  или  $N$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $M$  и  $P$  независимо представляет собой  $C(R^2)$ , например,  $CH$ . В некоторых вариантах осуществления один из  $M$  и  $P$  представляет собой  $C(R^2)$ , а другой из  $M$  и  $P$  представляет собой  $N$ . В некоторых вариантах осуществления  $M$  представляет собой

$C(R^2)$ . В некоторых вариантах осуществления М представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Р представляет собой  $C(R^2)$ . В некоторых вариантах осуществления Р представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления М представляет собой  $C(R^2)$  (например, СН) и Р представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления М представляет собой N и Р представляет собой  $C(R^2)$  (например, СН).



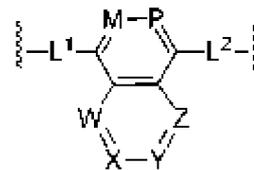
некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой водород.

Как в общем описано в данном документе для формулы (II) каждый из W, X, Y и Z независимо относится к  $C(R^3)$  или N. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из W, X, Y и Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из X, Y и Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из Y и Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН). В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН).

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  $C(R^3)$ . В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН), два из X, Y и Z представляют собой N, а другой из X, Y и Z представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН). В некоторых вариантах осуществления W представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН), один из X, Y и Z представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН), а другие из X, Y и Z каждый независимо представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый X и Y независимо представляет собой N, а каждый W и Z независимо представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН). В некоторых вариантах осуществления каждый из W и X независимо представляет собой  $C(R^3)$  (например, СН), и Y и Z каждый независимо представляет собой N.

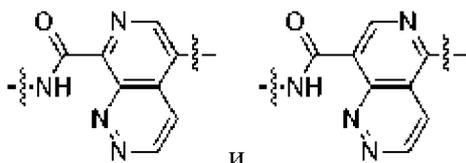
В некоторых вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $-N(R^3)-$  (например,  $-N(CH_3)-$ ,  $C_6-C_{12}$ -арилен,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где арилен необязательно замещен одним или более  $R^1$ ). В некоторых вариантах осуществления один из  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой -

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



В некоторых вариантах осуществления

выбран из



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2-C_6$ -алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2-C_6$ -алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -галогеналкил (например,  $-CF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$ -алкил, незамещенный  $C_2-C_6$ -алкенил, незамещенный  $C_2-C_6$ -алкинил, незамещенный  $C_1-C_6$ -гетероалкил или незамещенный  $C_1-C_6$ -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2-C_6$ -алкенил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2-C_6$ -алкинил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -гетероалкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -галогеналкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил (например, 3-7-членный циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероциклил (например, 3-7-членный гетероциклил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкениленарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил, незамещенный  $C_1-C_6$  алкиленарил, незамещенный  $C_1-C_6$  алкениленарил, незамещенный  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил или

незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, замещенный одним или более  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил, замещенный одним или более  $R^6$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B R^C$  (например,  $NH_2$  или  $NMe_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)NR^B R^C$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)OR^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-SR^E$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-S(O)_x R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой галоген, например, фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой нитро ( $-NO_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксо.

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

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

В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой водород. В

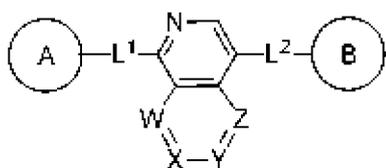
некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет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

В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^B$ ,  $R^C$  или оба независимо представляют собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой водород, а другой из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^8$  (например, 1, 2 или 3  $R^8$ ).

В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил) или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) представляет собой соединения по формуле (II-a):

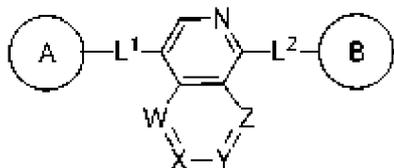


(II-a), или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C( $R^3$ ) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N; каждый  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^4$ )-, -N( $R^4$ )C(O)- или -C(O)N( $R^4$ )-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ;  $R^3$  представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup> или -C(O)R<sup>D</sup>; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый  $R^6$  независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

алкиленгетероарил,  $-OR^A$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) представляет собой соединения по формуле (II-b):

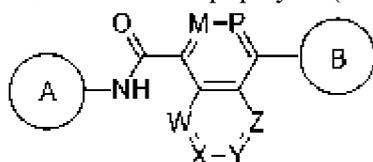


(II-b), или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C( $R^3$ ) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N; каждый  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_2-C_6$  алкениленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклический, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклический, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклический, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, галоген, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$  или  $-C(O)R^D$ ; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил или  $C_1-C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -

гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -OR<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) представляет собой соединения по формуле (II-с):

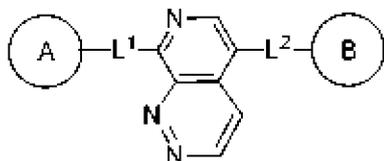


(II-с), или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>; каждый из M и P независимо представляет собой C(R<sup>2</sup>) или N, где по меньшей мере один из M и P независимо представляет собой N; каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C(R<sup>3</sup>) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -

NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup> или -C(O)R<sup>D</sup>; каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -OR<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; каждый R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A1</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) представляет собой соединения по формуле (II-d):

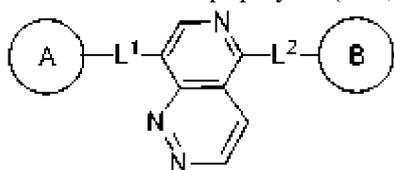


(II-d), или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из А и В независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^4$ )-, -N( $R^4$ )C(O)- или -C(O)N( $R^4$ )-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_2$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, -OR<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A1</sup>; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,

галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) представляет собой соединения по формуле (II-e):



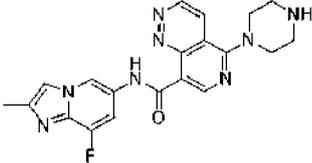
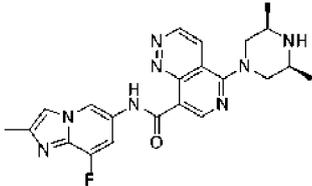
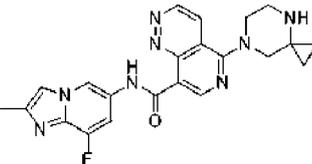
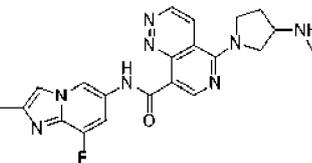
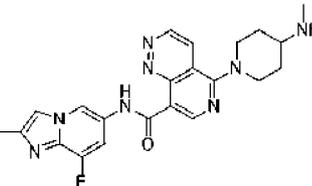
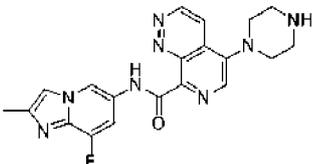
(II-e), или его фармацевтически приемлемую соль,

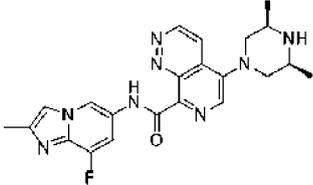
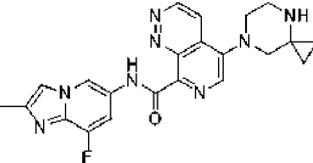
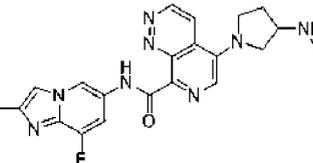
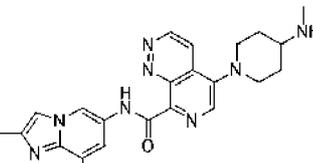
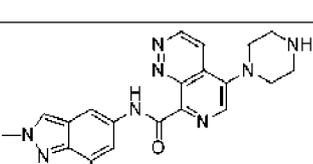
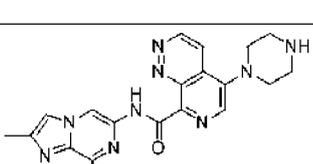
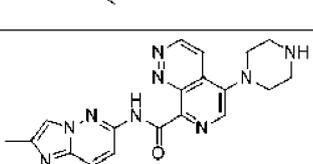
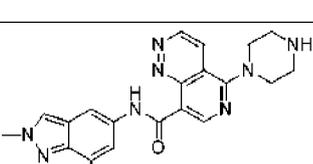
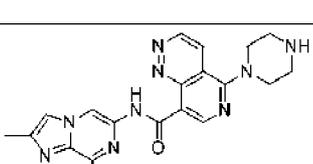
сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_2-C_6$  алкениленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^6$ ; каждый  $R^4$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил или  $C_1-C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-OR^A$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; или  $R^B$  и  $R^C$

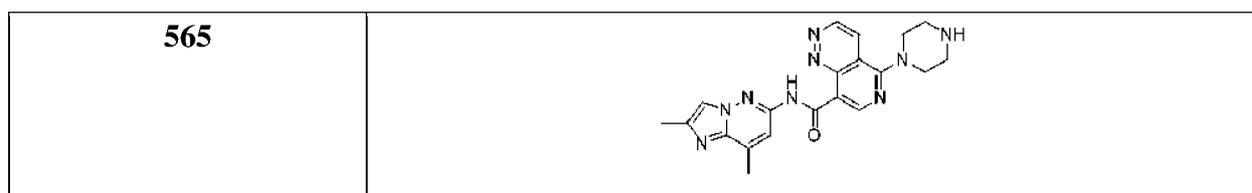
вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^{A1}$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (II) выбрано из соединений, представленных в таблице 2, или их фармацевтически приемлемой соли.

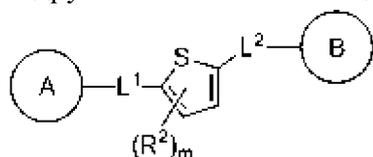
**Таблица 2.** Иллюстративные соединения формулы (II)

Соединение №	Структура
550	
551	
552	
553	
554	
555	

556	
557	
558	
559	
560	
561	
562	
563	
564	



В другом аспекте настоящее изобретение включает соединения по формуле (III):



(III), или его фармацевтически приемлемую 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 одним или более  $R^1$ ;  $L^1$  и  $L^2$  каждый независимо отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^3$ )-, -N( $R^3$ )C(O)- или -C(O)N( $R^3$ )-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой

водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

Как в общем описано в данном документе для формулы (III), каждый  $L^1$  и  $L^2$  независимо может отсутствовать или относиться к  $C_1-C_6$ -алкиленовой,  $C_1-C_6$ -гетероалкиленовой,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^3)-$ ,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$  группе, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ .

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен (например,  $C_1$ -алкилен,  $C_2$ -алкилен,  $C_3$ -алкилен,  $C_4$ -алкилен,  $C_5$ -алкилен или  $C_6$ -алкилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой замещенный  $C_1-C_6$ -алкилен, например,  $C_1-C_6$  алкилен, замещенный одним или более  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1$ -алкилен, замещенный одним  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-CH_2-$  (или метилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-C(O)-$  (или карбонил).

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ .

В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  отсутствует. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен (например,  $C_1$ -алкилен,  $C_2$ -алкилен,  $C_3$ -алкилен,  $C_4$ -алкилен,  $C_5$ -алкилен или  $C_6$ -алкилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой незамещенный  $C_1-C_6$  алкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой замещенный  $C_1-C_6$ -алкилен, например,  $C_1-C_6$  алкилен, замещенный одним или более  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_1$ -алкилен, замещенный одним  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-CH_2-$  (или метилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-C(O)-$  (или карбонил).

В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ .

В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1-C_6$ -гетероалкилен (например,  $C_1$ -гетероалкилен,  $C_2$ -гетероалкилен,  $C_3$ -гетероалкилен,  $C_4$ -гетероалкилен,  $C_5$ -гетероалкилен или  $C_6$ -гетероалкилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^1$

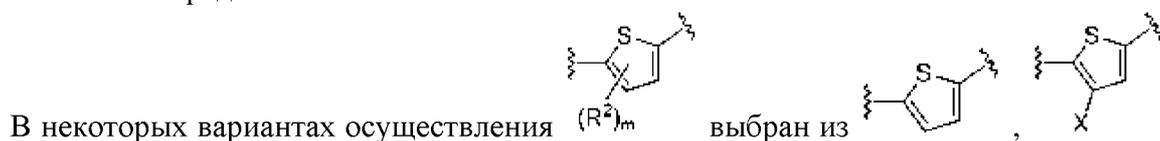
представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, замещенный одним или более  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит 1 или более гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит один или более из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^3)-$ .

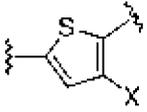
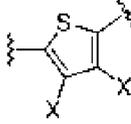
В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен (например,  $C_1$ -гетероалкилен,  $C_2$ -гетероалкилен,  $C_3$ -гетероалкилен,  $C_4$ -гетероалкилен,  $C_5$ -гетероалкилен или  $C_6$ -гетероалкилен). В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$  гетероалкилен. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, замещенный одним или более  $R^4$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит 1 или более гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен содержит один или более из кислорода, серы, азота, бора, кремния или фосфора. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  отсутствует, представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-C(O)N(R^3)-$ .

В некоторых вариантах осуществления каждый из  $L^1$  и  $L^2$  не отсутствуют. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  отсутствует, а  $L^2$  представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  отсутствует, а  $L^1$  представляет собой  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ .

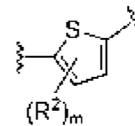
В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой азот, который может быть замещен  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой азот, замещенный одним  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-N(R^3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-N(CH_3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-NH-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^1$  представляет собой  $-O-$ .

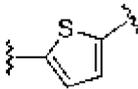
В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой кислород. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой азот, который может быть замещен  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой азот, замещенный одним  $R^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-N(R^3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-N(CH_3)-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-NH-$ . В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $-O-$ .

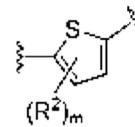


,  и , где каждый X независимо представляет собой галоген

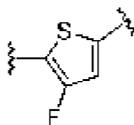
(например, фтор, хлор, бром или иод). В некоторых вариантах осуществления



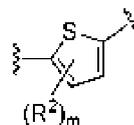
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления



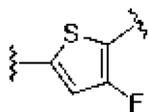
представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил (например,  $-CF_3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ -алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -алкил, незамещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, незамещенный  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил или незамещенный  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкинил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил (например, 3-7-членный циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероцикл (например, 3-7-членный гетероцикл). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил. В

некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклил, незамещенный арил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил, незамещенный  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой арил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, замещенный одним или более  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой гетероарил, замещенный одним или более  $R^5$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B R^C$  (например,  $NH_2$  или  $NMe_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-NR^B C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)NR^B R^C$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-C(O)OR^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-SR^E$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-S(O)_x R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой галоген, например, фтор, хлор, бром или йод. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой нитро ( $-NO_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксо.

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

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_2$ - $C_6$ -алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$



В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-NR^B R^C$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-NR^B C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-C(O)NR^B R^C$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-C(O)R^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-C(O)OR^D$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-SR^E$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-S(O)_x R^D$ .

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

В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил (например,  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ ). В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой  $-OR^A$ .

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

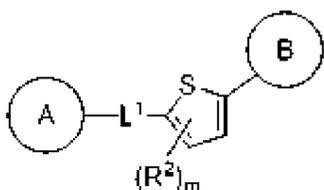
В некоторых вариантах осуществления  $R^B$ ,  $R^C$  или оба независимо представляют собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил или  $-OR^A$ . В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой водород, а другой из  $R^B$  и  $R^C$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В

некоторых вариантах осуществления  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$  (например, 1, 2 или 3  $R^7$ ).

В некоторых вариантах осуществления  $R^D$ ,  $R^E$  или оба независимо представляют собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил) или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил (например, метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленарил (например, бензил). В некоторых вариантах осуществления  $R^D$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^E$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления  $m$  представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2). В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1 и  $R^2$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1 и  $R^2$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $x$  представляет собой целое число от 0 до 2 (например, 0, 1 или 2). В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $x$  равно 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-a):

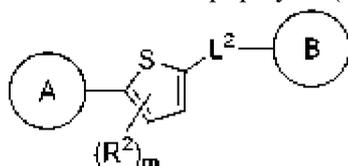


(III-a), или их фармацевтически приемлемой соли,

сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ;  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^3$ )-, -N( $R^3$ )C(O)- или -C(O)N( $R^3$ )-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более  $R^4$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>, или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно

замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

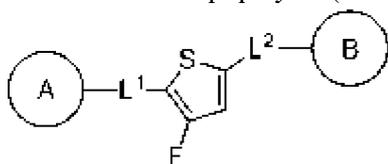
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-b):



(III-b), или его фармацевтически приемлемую 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 одним или более  $R^1$ ;  $L^2$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N( $R^3$ )-, -N( $R^3$ )C(O)- или -C(O)N( $R^3$ )-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более  $R^4$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^2$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -

$OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ , или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил;  $m$  равно 0, 1 или 2; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

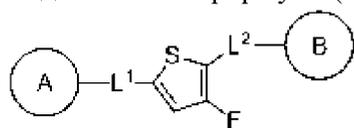
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-с)



(III-с), или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ;  $L^1$  и  $L^2$  каждый независимо отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^3)-$ ,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкениленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил или  $C_1-C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил,

гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл,  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-d):

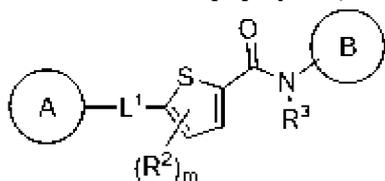


(III-d), или их фармацевтически приемлемой соли,

сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ;  $L^1$  и  $L^2$  каждый независимо отсутствует, представляет собой  $C_1-C_6$ -алкилен,  $C_1-C_6$ -гетероалкилен,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^3)-$ ,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; каждый  $R^3$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил или  $C_1-C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -

гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-e):

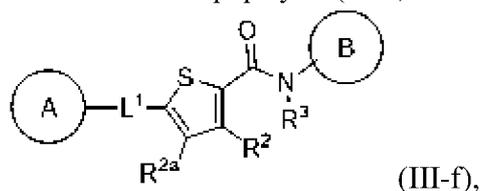


(III-e), или их фармацевтически приемлемой соли,

сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>; L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>3</sup>)-, -N(R<sup>3</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>3</sup>)-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более R<sup>4</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; каждый R<sup>2</sup> независимо

представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; m равно 0, 1 или 2; и x равно 0, 1 или 2.

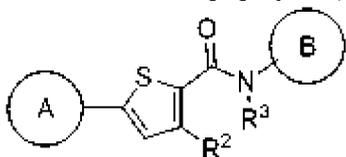
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-f):



или его фармацевтически приемлемую 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 одним или более R<sup>1</sup>; L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>3</sup>)-, -N(R<sup>3</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>3</sup>)-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более R<sup>4</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -

$C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ ;  $R^{2a}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ ;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ , или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-g):



(III-g), или их фармацевтически приемлемой соли,

сольвату, гидрату, таутомеру или стереоизомеру, где каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ , -

NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более R<sup>7</sup>; каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-h):

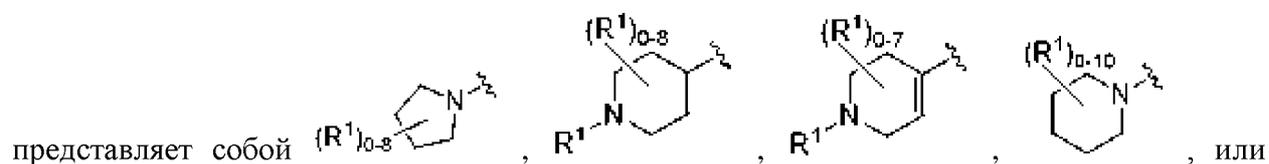


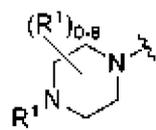
(III-h), или его фармацевтически приемлемую соль,

сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где A<sup>1</sup> представляет собой моноциклический или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>; B<sup>1</sup> представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-

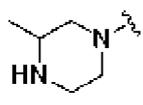
$C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_1-C_6$ -алкил или  $C_1-C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_2-C_6$ -алкенил,  $C_2-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -гетероалкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

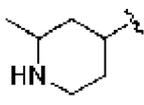
В некоторых вариантах осуществления для формулы (III) А представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А представляет собой бициклический азотсодержащий гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления А необязательно замещен пиперидином. В некоторых вариантах осуществления А необязательно замещен пиперазином. В некоторых вариантах осуществления А

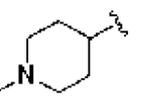


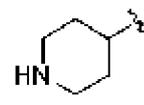


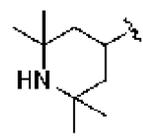
, где каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород или  $C_1$ - $C_6$ -алкил. В

некоторых вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых

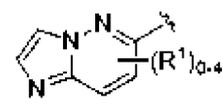
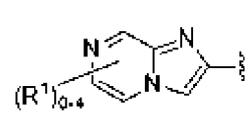
вариантах осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления

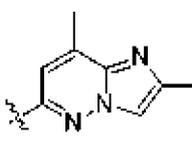
А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления А представляет

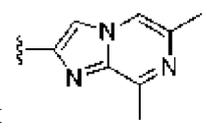
собой .

В некоторых вариантах осуществления В представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой моноциклический азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой бициклический азотсодержащий гетероарил.

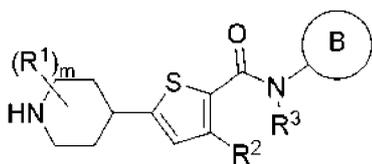
В некоторых вариантах осуществления В выбран из  и , и

где каждый  $R^1$  является таким, как определено в данном документе. В некоторых

вариантах осуществления В представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления В представляет собой .

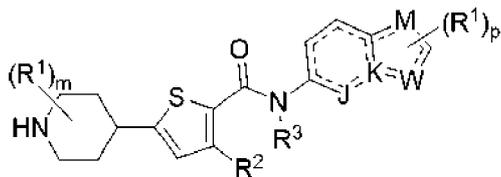
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-i):



(III-i), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где  $B$  представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ ; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ ;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ , или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил или  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил;  $m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет

собой соединения по формуле (III-j):

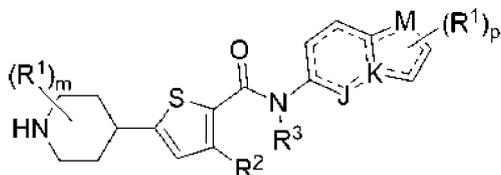


(III-j), или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где: каждый  $J$ ,  $K$  и  $M$  выбран из  $N$  и  $C(R')$ ;  $W$  выбран из  $O$  и  $C(R')$ ; по меньшей мере один из  $J$ ,  $K$  и  $M$  представляет собой  $N$  и связи в кольце, содержащие  $J$ ,  $K$  и  $M$ , могут представлять собой одинарные или двойные связи, как позволяет валентность; каждый  $R^1$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкениленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ; или две группы  $R^1$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ ;  $R^3$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил; каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ; каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген; каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или  $-OR^A$ ; каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленарил,  $C_1$ - $C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_x R^D$ ; каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ , или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$  гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1$ - $C_6$

алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил; R' представляет собой водород, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил; p равно 0, 1, 2, 3 или 4; и x равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) представляет собой соединения по формуле (III-k):

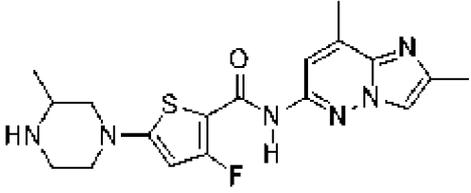
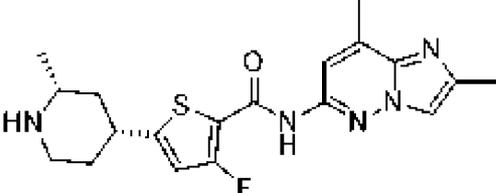
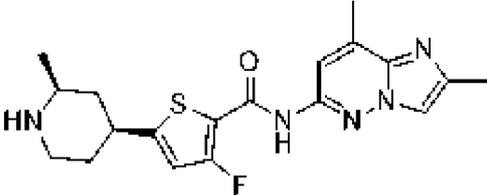
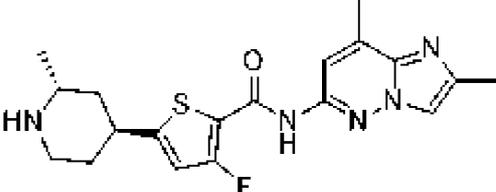
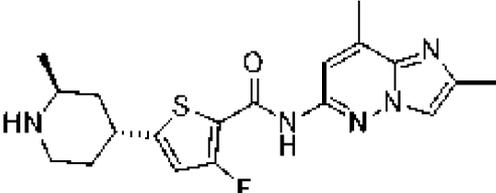
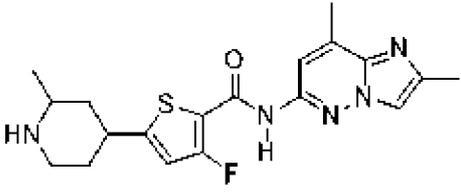


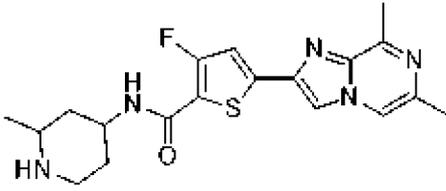
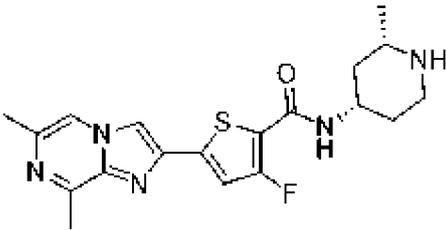
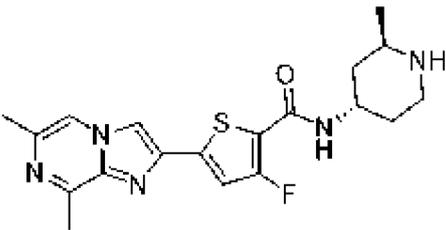
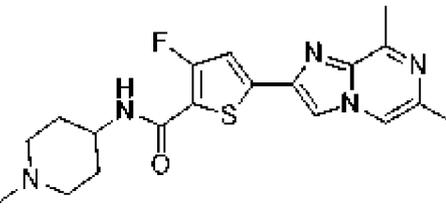
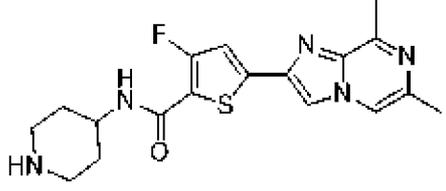
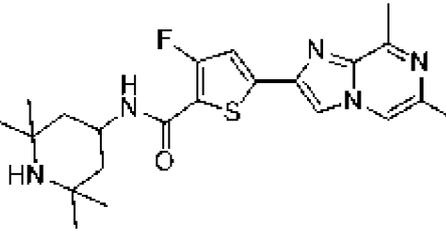
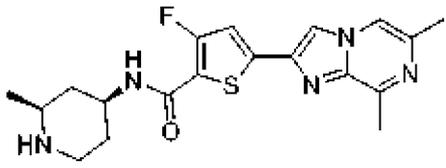
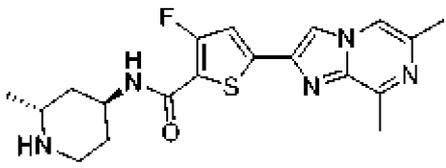
(III-k), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый J, K и M выбран из N и C(R'); по меньшей мере один из J, K и M представляет собой N и связи в кольце, содержащие J, K и M, могут представлять собой одинарные или двойные связи, как позволяет валентность; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил; каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>; каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген; каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -OR<sup>A</sup>; каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>; каждый R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>; или R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное

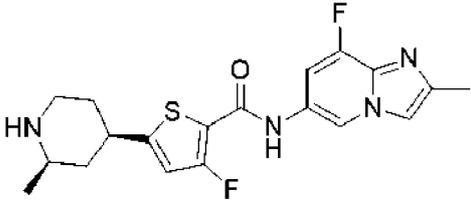
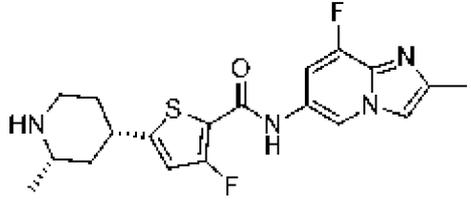
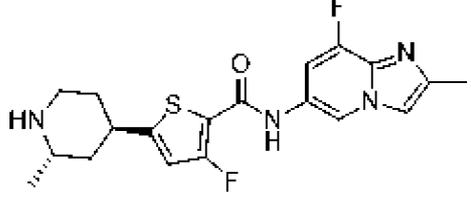
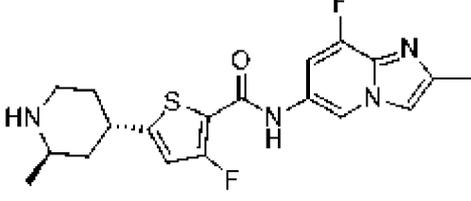
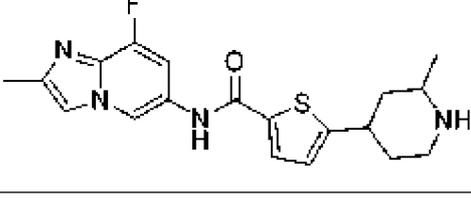
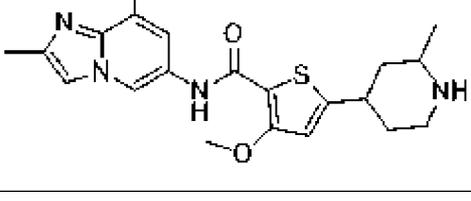
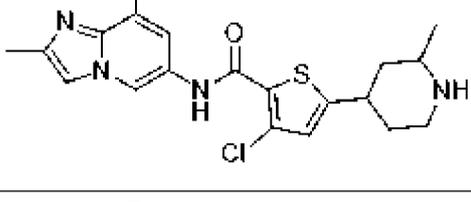
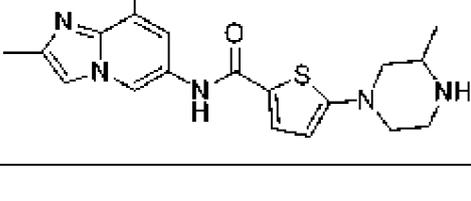
гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ; каждый  $R^D$  и  $R^E$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил;  $R^7$  представляет собой водород, галоген или  $C_1-C_6$ -алкил;  $p$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и  $x$  равно 0, 1 или 2.

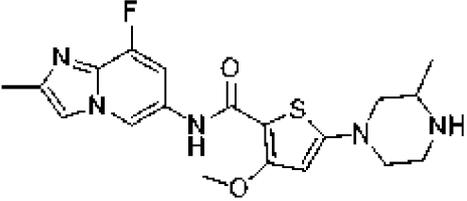
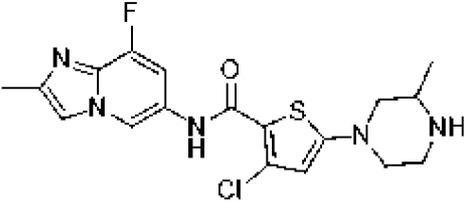
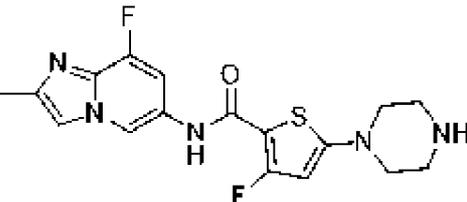
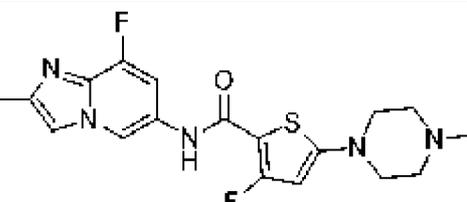
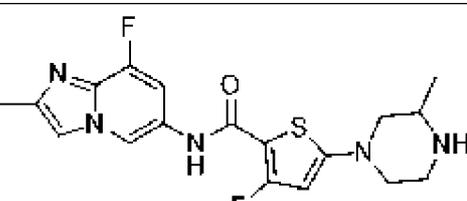
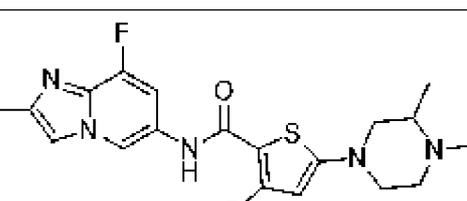
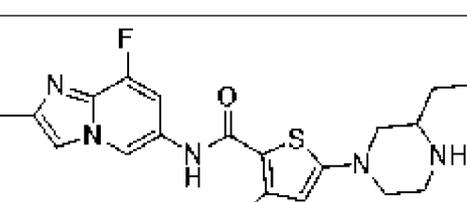
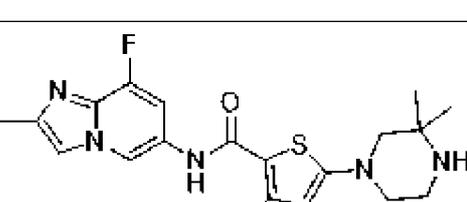
В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (III) выбрано из соединений, представленных в таблице 3, или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера.

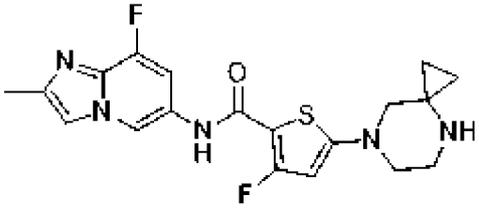
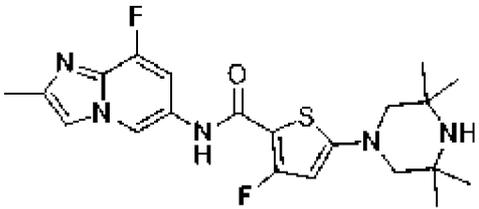
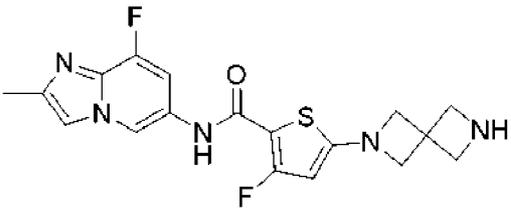
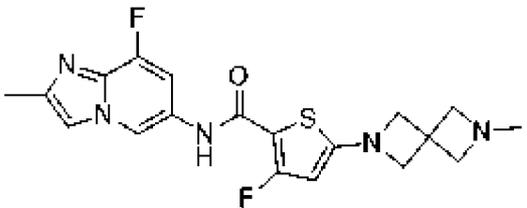
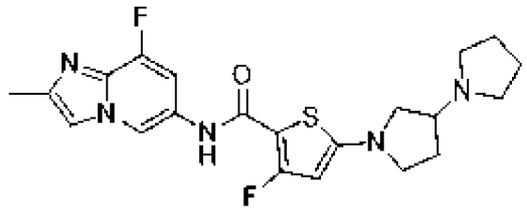
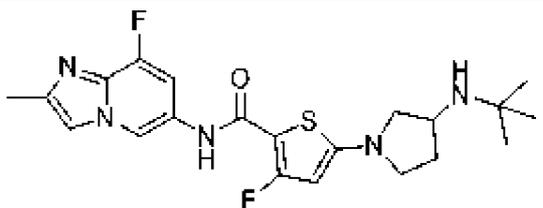
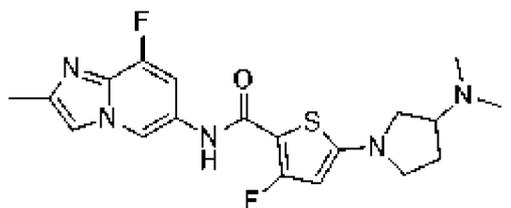
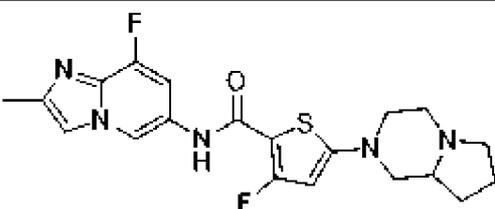
**Таблица 3.** Иллюстративные соединения формулы (III).

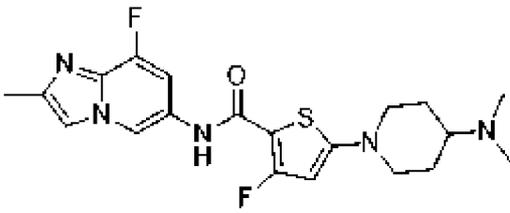
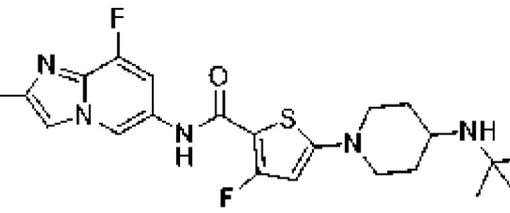
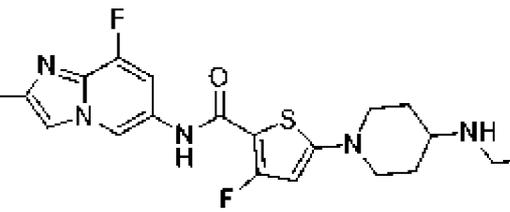
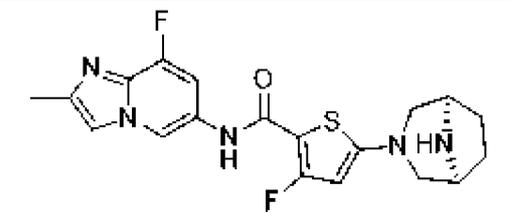
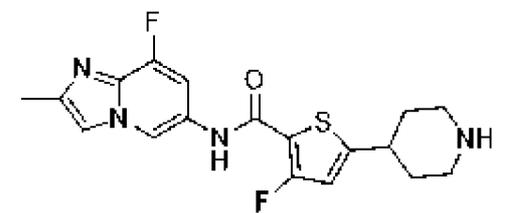
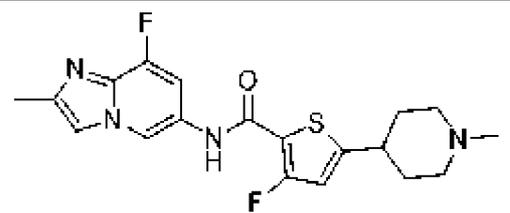
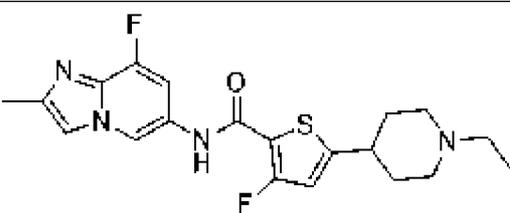
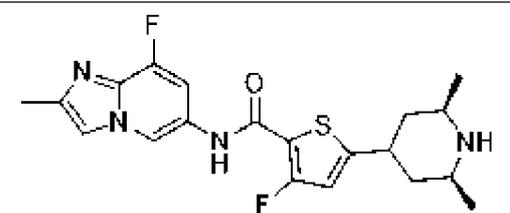
Соединение №	Структура
575	
576	
577	
578	
579	
580	

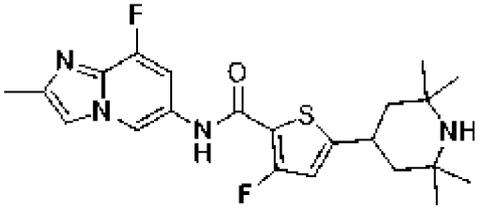
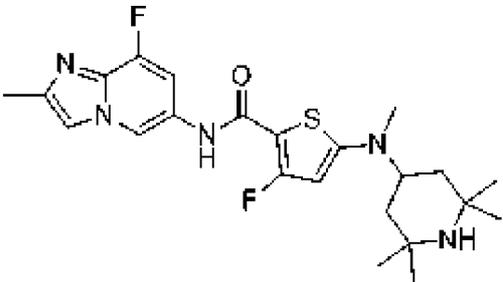
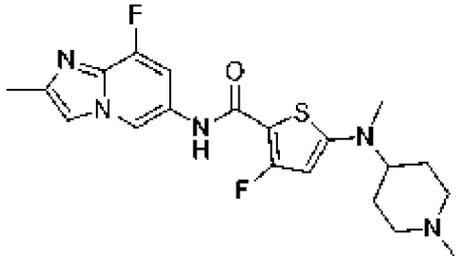
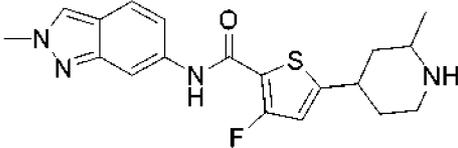
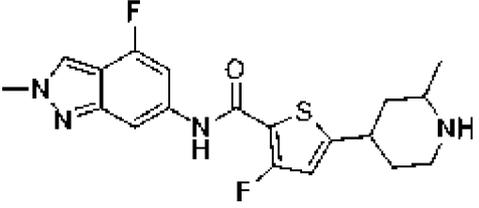
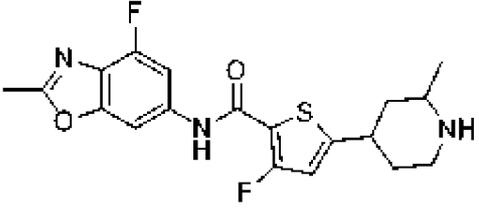
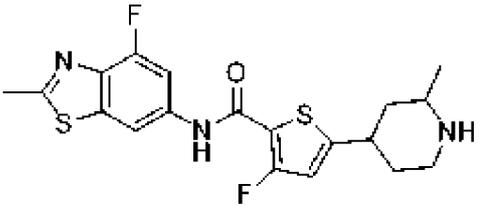
581	
582	
583	
584	
585	
586	
587	
588	

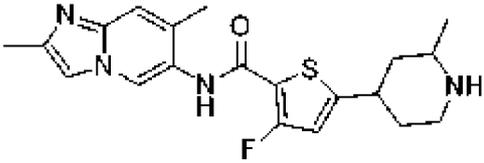
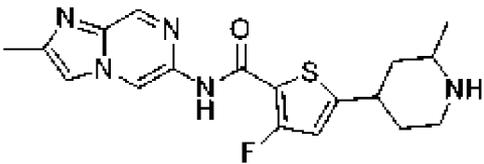
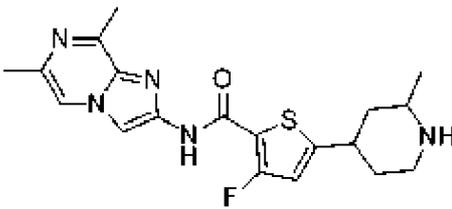
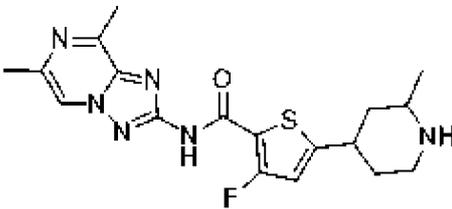
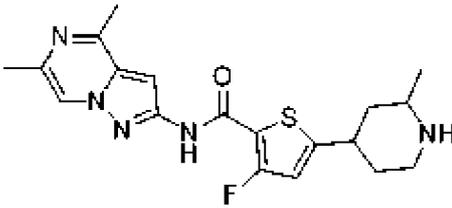
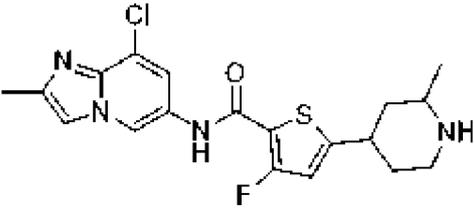
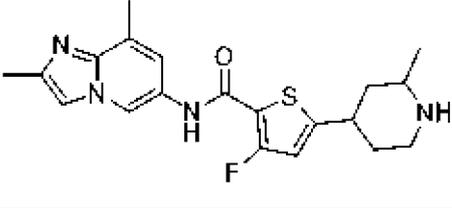
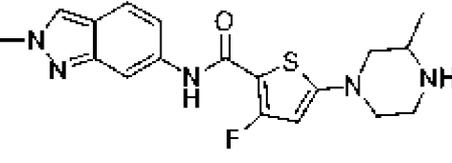
589	
590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	

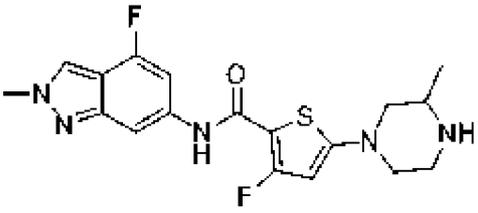
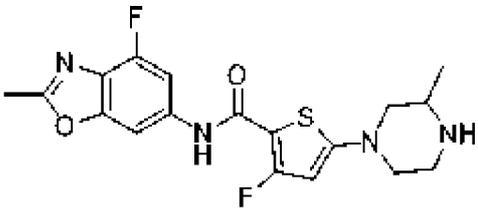
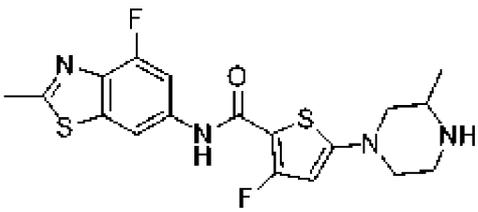
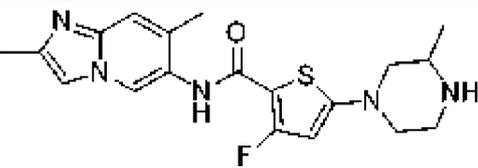
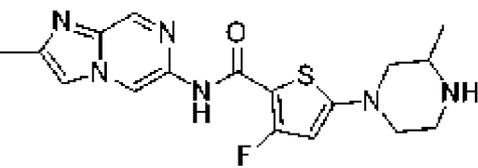
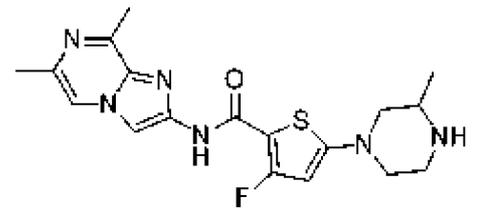
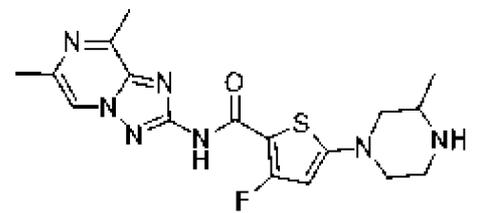
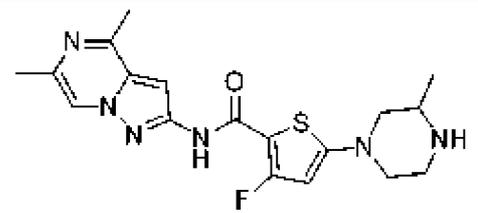
597	
598	
599	
600	
601	
602	
603	
604	

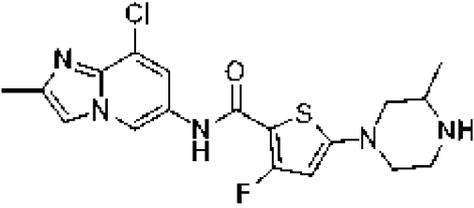
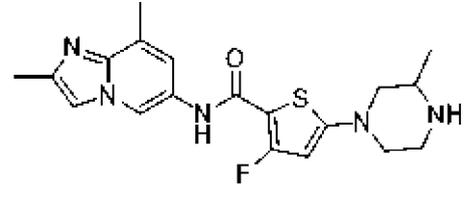
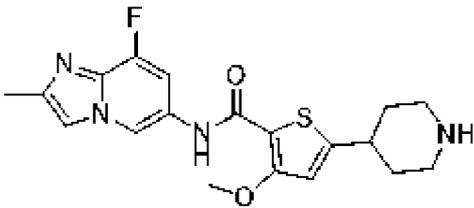
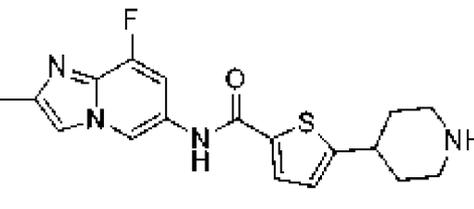
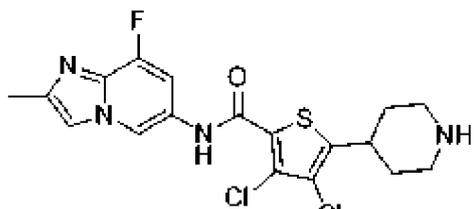
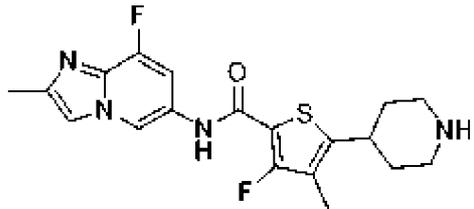
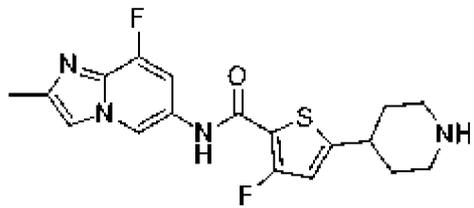
605	
606	
607	
608	
609	
610	
611	
612	

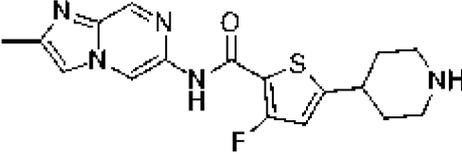
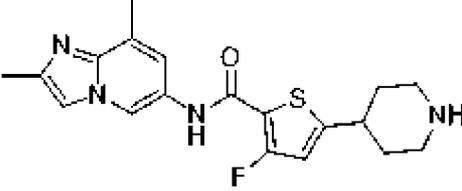
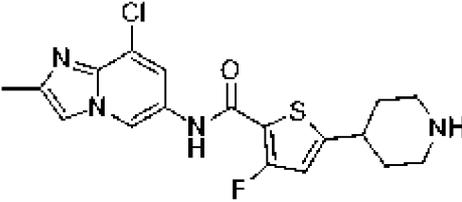
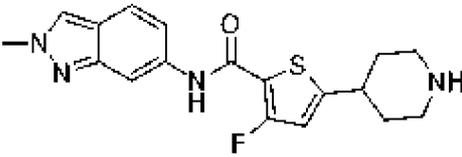
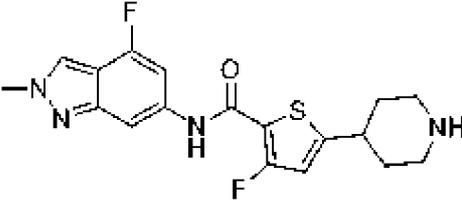
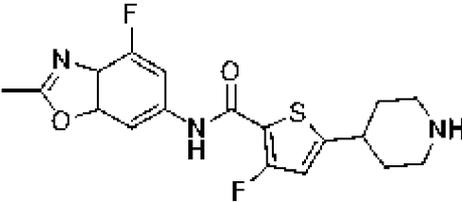
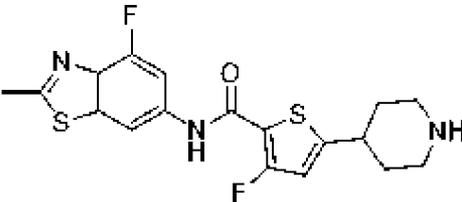
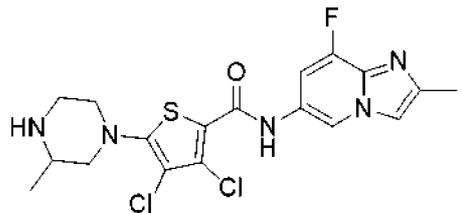
613	
614	
615	
616	
617	
618	
619	
620	

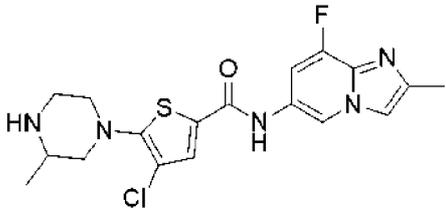
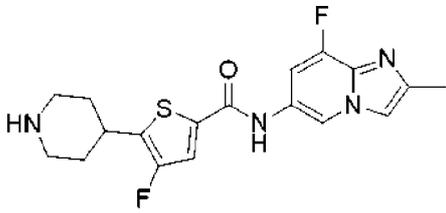
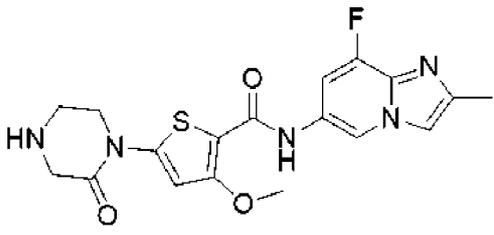
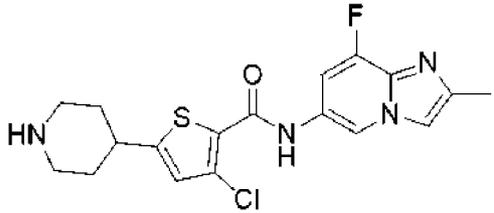
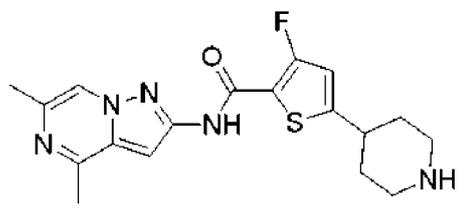
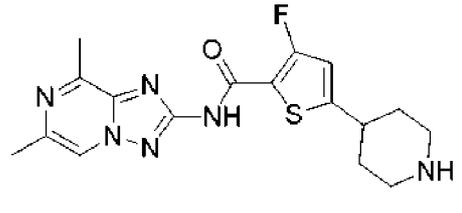
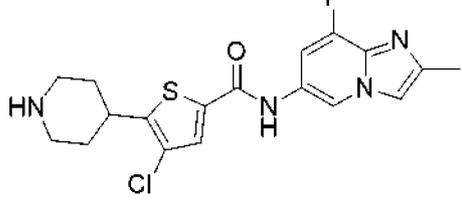
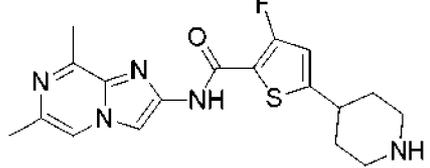
621	
622	
623	
624	
625	
626	
627	

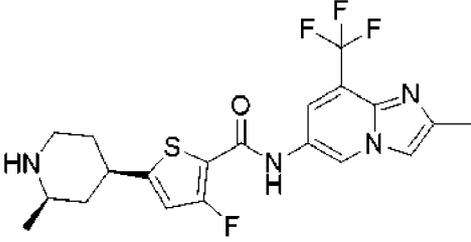
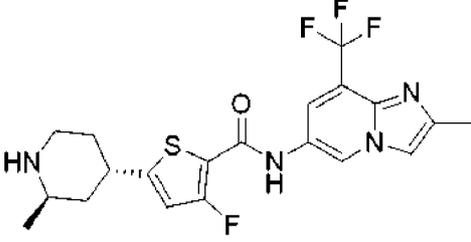
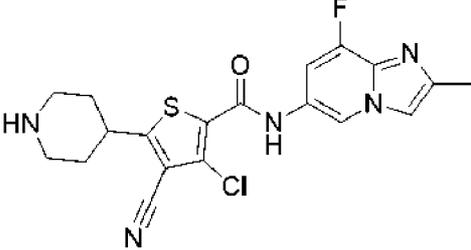
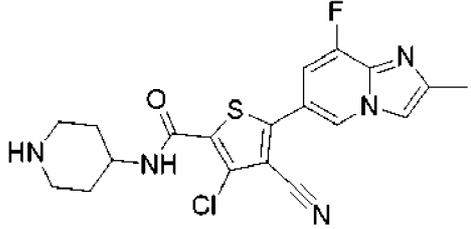
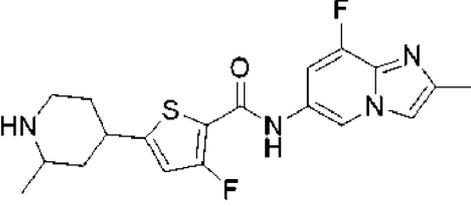
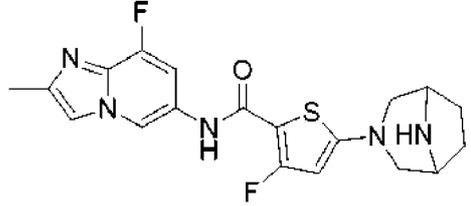
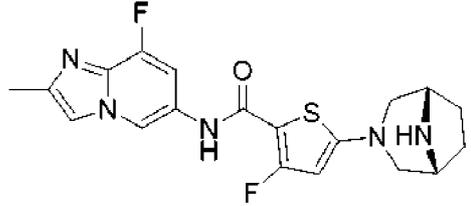
628	
629	
630	
631	
632	
633	
634	
635	

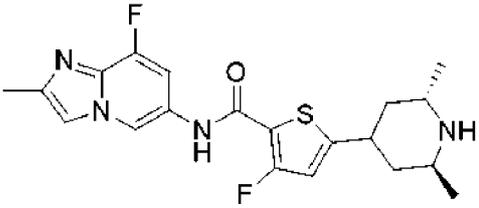
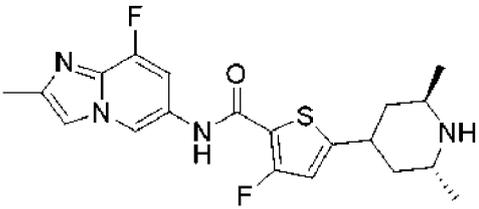
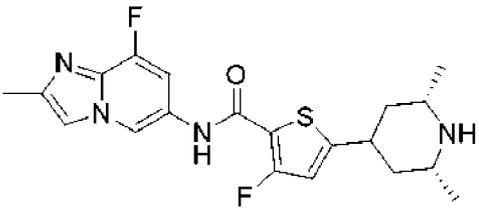
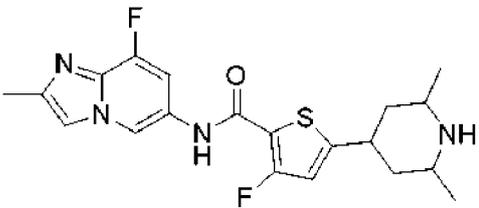
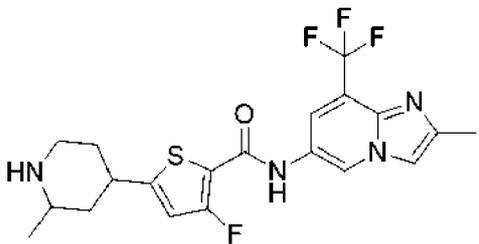
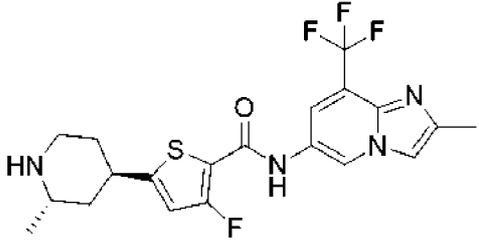
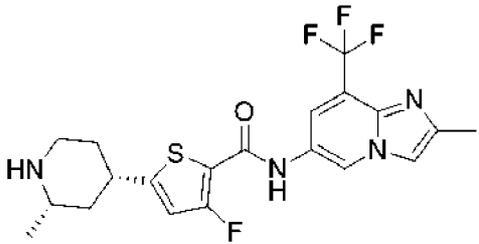
636	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc(F)c4n[nH]43</chem>
637	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc(F)c4oc5n(C)c43</chem>
638	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc(F)c4sc5n(C)c43</chem>
639	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc4c(C)n(C)c34</chem>
640	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc4c(C)n(C)c34</chem>
641	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc4c(C)n(C)c34</chem>
642	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc4c(C)n(C)c34</chem>
643	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2cc(F)s2C(=O)Nc3cc4c(C)n(C)c34</chem>

644	
645	
646	
647	
648	
649	
650	
651	

652	
653	
654	
655	
656	
657	
658	
659	

660	
661	
662	
663	
664	
665	
666	
667	

668	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)(F)F2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
669	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)(F)F2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
670	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)C2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
671	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)C2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
672	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)C2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
673	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)C2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>
674	 <chem>Cc1nc2c(nc1)C(F)C2C(=O)Nc3cc(F)c(C4CCNCC4)s3</chem>

675	
676	
677	
678	
679	
680	
681	

Фармацевтические композиции, наборы и введение

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим

соединения по формуле (I), (II) или (III), *например*, соединения по формуле (I), (II) или (III) или фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, как описано в данном документе, и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, включает соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер предусмотрены в эффективном количестве в фармацевтической композиции. 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 любым способом, известным в области фармакологии. В общем, такие способы получения включают стадии, на которых соединения по формуле (I), (II) или (III) («активный ингредиент») объединяют с носителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами, а затем, при необходимости и/или желательно, формование и/или упаковку продукта в желаемую единичную или многодозовую единицу.

Фармацевтические композиции могут быть получены, упакованы и/или проданы оптом, в виде единицы дозы и/или в виде множества единичных унифицированных доз. Как используется в данном документе, «единичная доза» представляет собой дискретное количество фармацевтической композиции, содержащее заданное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента, как правило, равно дозировке активного ингредиента, которую вводят субъекту, и/или удобной фракции такой дозировки, такой как, например, половина или одна треть такой дозировки.

Относительные количества активного ингредиента, фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции настоящего изобретения будут варьироваться в зависимости от идентичности, размера и/или состояния принимающего лечения субъекта и, кроме того, в зависимости от пути введения, которым должна быть введена композиция. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100% (вес/вес) активного ингредиента.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к нетоксичному носителю, адьюванту, разбавителю или среде-носителю, которые не разрушают фармакологическую активность соединения, с которым они находятся в готовой смеси. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при изготовлении фармацевтических композиций настоящего изобретения, являются любыми из тех, которые хорошо известны в области фармацевтического состава и

включают инертные разбавители, диспергирующие и/или гранулирующие средства, поверхностно-активные средства и/или эмульгаторы, разрыхляющие средства, связывающие средства, консерванты, буферные средства, смазывающие средства и/или масла. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, используемые при изготовлении фармацевтических композиций настоящего изобретения, включают без ограничения ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества, основанные на целлюлозе, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции настоящего изобретения могут вводиться перорально, парентерально (включая подкожно, внутримышечно, внутривенно и внутрикжно), путем ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В некоторых вариантах осуществления представленные соединения или композиции вводят внутривенно и/или перорально.

Термин «парентеральный», как используется в данном документе, включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутриглазные, интравитреальные, внутрисуставные, внутрисиновиальные, внутригрудинные, интратекальные, внутripеченочные, внутрибрюшинные, внутриочаговые и внутричерепные инъекции или инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций настоящего изобретения могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть составлены согласно методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может находиться в виде стерильного раствора для инъекций или суспензии в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам-носителям и растворителям, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

Фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая без ограничения капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы применимые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Если водные суспензии

необходимы для перорального применения, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости могут быть добавлены определенные подслащивающие, ароматизирующие или красящие средства. В некоторых вариантах осуществления представленная пероральная композиция формулируется для немедленного высвобождения или длительного/замедленного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления

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

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции по настоящему изобретению можно вводить в виде суппозиториев для ректального введения. Фармацевтически приемлемые композиции настоящего изобретения также можно вводить местно, особенно если мишень лечения включает области или органы, легко доступные посредством местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего кишечного тракта. Подходящие местные составы можно легко получить для каждой из этих областей или органов.

Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий или в виде мази, такой как вазелин.

Для продления действия лекарственного средства часто желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства от подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто за счет использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой водорастворимостью. Скорость абсорбции лекарственного средства далее зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы замедленную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Хотя описания фармацевтических композиций, представленные в данном документе, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие композиции обычно подходят для введения животным всех видов. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, для изготовления композиций, подходящих для введения различным животным, хорошо понятна, и обычно опытный ветеринарный фармаколог может проектировать и/или выполнять такую модификацию с помощью обычных экспериментов.

Соединения, представленные в данном документе, обычно составляются в виде единичной дозированной формы, например, единичной стандартной дозированной формы, для удобства введения и однородности дозировки. Однако следует понимать, что общее ежедневное использование композиций настоящего изобретения будет решаться

лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, которое лечили, и тяжесть заболевания; активность используемого конкретного активного ингредиента; используемая конкретная композиция; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и питание субъекта; время введения, путь введения и скорость выведения применяемого конкретного активного ингредиента; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или совпадающие с применяемым конкретным активным ингредиентом; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Точное количество соединения, необходимое для достижения эффективного количества, будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости, например, от вида, возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести побочных эффектов или нарушения, идентичности конкретного соединения(ий), способа введения и т. п. Необходимую дозу можно доставлять три раза в день, два раза в день, один раз в день, через день, каждый третий день, каждую неделю, каждые две недели, каждые три недели или каждые четыре недели. В определенных вариантах осуществления требуемая доза может быть доставлена с использованием нескольких способов введения (*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 более раз в день взрослому человеку весом 70 кг может включать от около 0,0001 мг до около 3000 мг, от около 0,0001 мг до около 2000 мг, от около 0,0001 мг до около 1000 мг, от около 0,001 мг до около 1000 мг, от около 0,01 мг до около 1000 мг, от около 0,1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 100 мг, от около 10 мг до около 1000 мг или от около 100 мг до около 1000 мг соединения на единичную лекарственную форму.

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

Понятно, что диапазоны доз, как описано в данном документе, обеспечивают руководство для введения предоставленных фармацевтических композиций взрослым. Количество, которое должно вводиться, например, ребенку или подростку, может быть определено специалистом-практиком или специалистом в данной области техники и может быть ниже или идентично тому, которое вводится взрослым.

Также будет понятно, что соединение или композиция, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными

фармацевтическими средствами. Соединения или композиции можно вводить в комбинации с дополнительными фармацевтическими средствами, которые улучшают их биодоступность, уменьшают и/или модифицируют их метаболизм, ингибируют их выведение и/или изменяют их распределение в организме. Также будет понятно, что применяемая терапия может достигать требуемого эффекта для одного и того же нарушения и/или может достигать различных эффектов.

Соединение или композицию можно вводить одновременно с, перед или после одного или более дополнительных фармацевтических средств, которые могут быть полезны, *например*, в комбинированных терапиях. Фармацевтические средства включают терапевтически активные средства. Фармацевтические средства также включают профилактически активные средства. Каждое дополнительное фармацевтическое средство можно вводить в дозе и/или по расписанию, определенному для этого фармацевтического средства. Дополнительные фармацевтические средства также могут вводиться вместе друг с другом и/или с соединением или композицией, описанной в данном документе, в разовой дозе или вводиться отдельно в разных дозах. Конкретная комбинация для использования в режиме лечения будет учитывать совместимость соединения настоящего изобретения с дополнительными фармацевтическими средствами и/или требуемым терапевтическим и/или профилактическим эффектом, который должен быть достигнут. В общем, ожидается, что дополнительные фармацевтические средства, используемые в комбинации, будут использоваться на уровнях, которые не превышают уровней, при которых они используются отдельно. В некоторых вариантах осуществления уровни, используемые в комбинации, будут ниже, чем используемые отдельно.

Примеры дополнительных фармацевтических средств включают без ограничения антипролиферативные средства, противораковые средства, антидиабетические средства, противовоспалительные средства, иммунодепрессанты и обезболивающие средства. Фармацевтические средства включают малые органические молекулы, такие как лекарственные соединения (*например*, соединения, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, как это предусмотрено в Кодексе федеральных правил (CFR)), пептиды, белки, углеводы, моносахариды, олигосахариды, полисахариды, нуклеопротеины, мукопротеины, липопротеины, синтетические полипептиды или белки, малые молекулы, связанные с белками, гликопротеинами, стероидами, нуклеиновыми кислотами, ДНК, РНК, нуклеотидами, нуклеозидами, олигонуклеотидами, антисмысловыми олигонуклеотидами, липидами, гормонами, витаминами и клетками.

Также настоящим изобретением охватываются наборы (*например*, фармацевтические упаковки). Наборы по настоящему изобретению могут быть применимы для профилактики и/или лечения пролиферативного заболевания или непролиферативного заболевания, например, как описано в данном документе. Представленные наборы могут включать фармацевтическую композицию или соединение по настоящему изобретению и контейнер (*например*, флакон, ампулу, бутылку, шприц

и/или упаковку с дозатором или другой подходящий контейнер). В некоторых вариантах осуществления предоставленные наборы могут необязательно дополнительно включать второй контейнер, содержащий фармацевтическое вспомогательное вещество для разбавления или суспензию фармацевтической композиции или соединения настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или соединение по настоящему изобретению, представленные в контейнере и втором контейнере, объединяются с образованием одной стандартной лекарственной формы.

Таким образом, в одном аспекте представлены наборы, включающие первый контейнер, содержащий соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер или его фармацевтическую композицию. В определенных вариантах осуществления набор по настоящему изобретению включает первый контейнер, содержащий соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтическую композицию. В определенных вариантах осуществления наборы применимы при профилактике и/или лечении заболевания, нарушения или состояния, описанного в данном документе, субъекту (например, пролиферативного заболевания или непролиферативного заболевания). В определенных вариантах осуществления наборы дополнительно включают инструкции для введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера или его фармацевтической композиции, субъекту для профилактики и/или лечения пролиферативного заболевания или непролиферативного заболевания.

#### Способы применения

В данном документе описаны соединения, применяемые для модуляции сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) может быть использовано для изменения количества, структуры или композиции нуклеиновой кислоты (например, РНК-предшественник, например, пре-мРНК или полученной мРНК) путем увеличения или уменьшения сплайсинга в сайте сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления увеличение или уменьшение сплайсинга приводит к модуляции уровня или структуры производимого генного продукта (например, РНК или белка). В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) может модулировать компонент сплайсингового механизма, например, путем модуляции взаимодействия компонента сплайсингового механизма с другим объектом (например, нуклеиновой кислотой, белком или их комбинацией). Сплайсинговый механизм, как указано в данном документе, содержит один или более компонентов сплайсосомы. Компоненты сплайсосомы могут содержать, например, один или более основных членов сплайсосомы (U1, U2, U4, U5, U6 мяРПП) или второстепенные члены сплайсосомы (U11, U12, U4atac, U6atac мяРПП) и их вспомогательные факторы сплайсинга.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ модификации мишени (например, РНК-предшественника, например, пре-мРНК) путем включения сайта сплайсинга в мишень, где способ включает обеспечение соединения по формуле (I), (II)

или (III). В некоторых вариантах осуществления включение сайта сплайсинга в мишень (например, РНК-предшественник, например, пре-мРНК или полученную мРНК) приводит к добавлению или делеции одной или более нуклеиновых кислот в мишени (например, нового экзона, например, пропущенного экзона). Добавление или делеция одной или более нуклеиновых кислот к мишени может привести к увеличению уровней генного продукта (например, РНК, например, мРНК или белка).

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ модификации мишени (например, РНК-предшественника, например, пре-мРНК или полученной мРНК) путем исключения сайта сплайсинга в мишени, где способ включает обеспечение соединения по формуле (I), (II) или (III). В некоторых вариантах осуществления исключение сайта сплайсинга в мишени (например, РНК-предшественнике, например, пре-мРНК) приводит к делеции или добавлению одной или более нуклеиновых кислот из мишени (например, пропущенного экзона, например, нового экзона). Делеция или добавление одной или более нуклеиновых кислот из мишени может приводить к снижению уровней генного продукта (например, РНК, например, мРНК или белка). В других вариантах осуществления способы модификации мишени (например, РНК-предшественника, например, пре-мРНК или полученной мРНК) включают подавление сплайсинга в сайте сплайсинга или усиление сплайсинга в сайте сплайсинга (более чем на около 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 более), например, по сравнению с эталоном (например, в отсутствие соединения по формуле (I), (II) или (III), или в здоровой или больной клетке или ткани).

Способы, описанные в данном документе, могут быть использованы для модуляции сплайсинга, например, нуклеиновой кислоты, содержащей определенную последовательность (например, целевую последовательность). Примеры генов, кодирующих целевую последовательность (например, целевую последовательность, содержащую ДНК или РНК, например, пре-мРНК), 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-like 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42,

*C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CLIC2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAIL, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNNTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOTIL, 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, FNI, 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, GFII, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1,*

*IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, LICAM, 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, MAG11, 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, QRS1, 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, SAALI, SAE1, SALL4, SAT1, SATB2, SBCAD, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCN11A, SCO1, SCYL3, SDC1, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SETDB1, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SHOC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC7A2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC33A1, SLC35F6, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA2, SMARCA5, SMARCC2, SMC5, SMN2, SMOX, SMS, SMTN, SNCAIP, SNORD86, SNRK, SNRP70, SNX5, SNX6, SOD1, SOD10, SOS, SOS2, SOX5, SOX6, SOX8, SP1, SP2, SP3, SP110, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPDEF, SPI1, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRF, SRM, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAG2, STAMBPL1, STARD6, STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT6H, SUPT16H, SV2C, SYCP2, SYT6, 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, TFDPI, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763 и ZWINT.*

Дополнительные примеры генов, кодирующих целевую последовательность (например, целевую последовательность, содержащую ДНК или РНК, например, пре-мРНК), включают *AICF, 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, PRKARIA, 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, NIPAI, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2, RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVRI, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARBI, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGLB5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHII, 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, AMNI, 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, RP11-96020.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTBD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54, AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2, CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22,

*C3orf33, AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3, C8orf44, C8orf59, C9, DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1, CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANTI, CANX, CAPI, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASCI, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150, CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3, CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR, ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEA, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12, CTB-13L3.1, CLDND1, AC021660.3, CLDND1, CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCPI, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14, RP4-605O3.4, 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, DKK1, DLG1, DLG3, DLST, DMCI, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOX1A1, 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, ERRF1,*

*ESR2,RP11-544I20.2, ESRRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C, FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, 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, LACCI, 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, YGI1, 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, MRV1, 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, NBRI, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4, NDC1, NDRG1, NDRG2, NDRG4, NDST1, NDUFAF6, NDUFB2, NDUFC1, NDUFS1, NDUFS8, NDUFV1, NEDD1, NEIL1, NEIL2, NEK10, NEK11, NEK6, NEK9, NELFA, NEU4, NFAT5, NFE2, NFE2L2, AC019080.1, NFRKB, NFYA, NFYC, NIF3L1, NIPA2, NKIRAS1, NKX2-1, NLRC3, NME1, NME1-NME2, NME2, NME1-NME2, NME2, NME4, NME6, NME9, NOD1, NOL10, NOL8, NONO, NPAS1, NPIPA8, RP11-1212A22.1, NPIP3, NPIP4, NPIP9, NPL, NPM1, NPPA, NQO2, NR1H3, NR2C2, NR2F2, NR4A1, NRDC, NREP, NRF1, NRG4, NRIP1, NSD2, NSDHL, NSG1, NSMCE2, NSRP1, NT5C2, NTF4, NTMT1, NTNG2, NUBP2, NUCB2, NUDT1, NUDT2, NUDT4, NUF2, NUMBL, NUP50, NUP54, NUP85, NVL, NXF1, NXPE1, NXPE3, OARD1, OAT, OAZ2, OCIAD1, OCLN, ODF2, OGDHL, OGFOD2, AC026362.1, OGFOD2, RP11-197N18.2, OLA1, OPRL1, OPTN, OR2H1, ORAI2, ORMDL1, ORMDL2, ORMDL3, OSBPL2, OSBPL3, OSBPL5, OSBPL9, OSER1, OSGIN1, OSR2, P2RX4,*

*P2RY2, P2RY6, P4HA2, PABPC1, PACRGL, PACSIN3, PAD11, 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, PPAR, 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, PRKARIA, 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, RP5-102I120.4, 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, RRBPI, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACMIL, SAMD4B, SARIA, SARAF, SARNP, RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRNI, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, SGK3,C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1,Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YLI, 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, SLFNLI, 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, PEG, 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, SYTI, SYTL4, TAB2, TACCI, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSARI,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, TFDPI, 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, TLL1, TLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYL1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30 и ZSCAN32.*

В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий целевую

последовательность, содержит ген *HTT*. В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий целевую последовательность, содержит ген *MYB*. В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий целевую последовательность, содержит ген *SMN2*. В некоторых вариантах осуществления ген, кодирующий целевую последовательность, содержит ген *FOXMI*.

Примеры генов, которые могут быть модулированы соединениями формулы (I), (II) или (III), описанными в данном документе, могут также включать, *inter alia*, 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, могут далее использоваться для модуляции последовательности, содержащей определенную последовательность сайта сплайсинга, например, последовательности РНК (например, последовательности пре-мРНК). В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит 5' последовательность сайта сплайсинга. В некоторых вариантах осуществления последовательность сайта сплайсинга содержит 3' последовательность сайта сплайсинга. Примеры генных последовательностей и последовательностей сайтов сплайсинга (например, 5' последовательностей сайтов сплайсинга) включают AAAGcaaguu (SEQ ID NO: 1), AAAGuaaaaa (SEQ ID NO: 2), AAAGuaaaaau (SEQ ID NO: 3), AAAGuaaaagu (SEQ ID NO: 4), AAAGuaaaaau (SEQ ID NO: 5), AAAGuaaaaug (SEQ ID NO: 6), AAAGuaaaauu (SEQ ID NO: 7), AAAGuaaacac (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), AAAGuaauuu (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), AAAGuauggg (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), AAAguggguc (SEQ ID NO: 64), AAAguggguu (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), AAAGuuauugu (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), AACGuggggu (SEQ ID NO: 90), AACGugggua (SEQ ID NO: 91), AACGuguguu (SEQ ID NO: 92), AACGguuggua (SEQ ID NO: 93), AAGGcaaaau (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), AAGGuaaaaag (SEQ ID NO: 121), AAGGuaaaaau (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), AAGGuaaaca (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), AAGguaccuu (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), AAGguaguacu (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), AAGguauauu (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), AAGguaucucc (SEQ ID NO: 248), AAGguaucuu (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), AAGguauuua (SEQ ID NO: 267), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), AAGguauuag (SEQ ID NO: 269), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguauuucc (SEQ ID NO: 271), AAGguauuuga (SEQ ID NO: 272), AAGguauuugu (SEQ ID NO: 273), AAGguauuua (SEQ ID NO: 274), AAGguauuuc (SEQ ID NO: 275), AAGguauuug (SEQ ID NO: 276), AAGguauuuu (SEQ ID NO: 277), AAGgucaauu (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), AAGgugauiu (SEQ ID NO: 357), AAGgugauiug (SEQ ID NO: 358), AAGgugauiuu (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), AAGguggggag (SEQ ID NO: 377), AAGguggggau (SEQ ID NO: 378), AAGguggggca (SEQ ID NO: 379), AAGguggggcc (SEQ ID NO: 380), AAGguggggcg (SEQ ID NO: 381), AAGguggggga (SEQ ID NO: 382), AAGgugggggu (SEQ ID NO: 383), AAGguggggua (SEQ ID NO: 384), AAGguggggug (SEQ ID NO: 385), AAGgugggguu (SEQ ID NO: 386), AAGguggguaa (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), AAGguguaa (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), AAGguucuaa (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), AAGguugguu (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), AAGguuuuccu (SEQ ID NO: 458), AAGguuuucgu (SEQ ID NO: 459), AAGguuuugag (SEQ ID NO: 460), AAGguuuugca (SEQ ID NO: 461), AAGguuuugcc (SEQ ID NO: 462), AAGguuuugcu (SEQ ID NO: 463), AAGguuuugga (SEQ ID NO: 464), AAGguuuuggu (SEQ ID NO: 465), AAGguuuugua (SEQ ID NO: 466), AAGguuuuguc (SEQ ID NO: 467), AAGguuuugug (SEQ ID NO: 468), AAGguuuuuua (SEQ ID NO: 469), AAGguuuuua (SEQ ID NO: 470), AAGguuuuucg (SEQ ID NO: 471), AAGguuuuugc (SEQ ID NO: 472), AAGguuuuugu (SEQ ID NO: 473), AAGguuuuuuu (SEQ ID NO: 474), AAUgcaagua (SEQ ID NO: 475), AAUgcaaguc (SEQ ID NO: 476), AAUguaaaca (SEQ ID NO: 477), AAUguaaaaua (SEQ ID NO: 478), AAUguaaauc (SEQ ID NO: 479), AAUguaaaug (SEQ ID NO: 480), AAUguaaaauu (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), AAUguggguc (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), ACAguaaaaua (SEQ ID NO: 542), ACAguaaaug (SEQ ID NO: 543), ACAguaaagaa (SEQ ID NO: 544), ACAguaaagca (SEQ ID NO: 545), ACAguaaagua (SEQ ID NO: 546), ACAguaaaguc (SEQ ID NO: 547), ACAguaaagug (SEQ ID NO: 548), ACAguaaaguu (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), ACGguaguua (SEQ ID NO: 592), ACGguauauu (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), ACGguggggc (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), ACUguauuu (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), ACUguaagu (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), AGAguaaagu (SEQ ID NO: 673), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), AGAguacacc (SEQ ID NO: 676), AGAguaccug (SEQ ID NO: 677), AGAguacugug (SEQ ID NO: 678), AGAguacucu (SEQ ID NO: 679), AGAguacuga (SEQ ID NO: 680), AGAguacuuu (SEQ ID NO: 681), AGAguacugc (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), AGAguaauua (SEQ ID NO: 689), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 690), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), AGAguaugac (SEQ ID NO: 692), AGAguaugau (SEQ ID NO: 693), AGAguaugc (SEQ ID NO: 694), AGAguaugug (SEQ ID NO: 695), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), AGAguauuua (SEQ ID NO: 697), AGAguauuuu (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), AGGguaaaau (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), AGGguauuuc (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), AGGgucuccu (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), AGGguggggu (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), AGGguuuggug (SEQ ID NO: 808), AGGguuugug (SEQ ID NO: 809), AGGguuuguu (SEQ ID NO: 810), AGUguaaaag (SEQ ID NO: 811), AGUguaaaaua (SEQ ID NO: 812), AGUguaaaau (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), AGUguaaggac (SEQ ID NO: 823), AGUguaagguc (SEQ ID NO: 824), AGUguaugag (SEQ ID NO: 825), AGUguaugua (SEQ ID NO: 826), AGUguauguu (SEQ ID NO: 827), AGUguaauugu (SEQ ID NO: 828), AGUguaauua (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), AUAguaagua (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), AUAgugcgcuc (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), AUGgcccac (SEQ ID NO: 875), AUGgcuugug (SEQ ID NO: 876), AUGguaaac (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), AUGguaaaau (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), AUGguagggg (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), AUGguaauuga (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), CAAGuaacc (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), CAAGuaauuc (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), CAAguuuuca (SEQ ID NO: 1088), CAAguuuugu (SEQ ID NO: 1089), CACguaagag (SEQ ID NO: 1090), CACguaagca (SEQ ID NO: 1091), CACguaauug (SEQ ID NO: 1092), CACguaaggac (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), CAGguaaaaca (SEQ ID NO: 1120), CAGguaaaacc (SEQ ID NO: 1121), CAGguaaaaga (SEQ ID NO: 1122), CAGguaaaagc (SEQ ID NO: 1123), CAGguaaaagu (SEQ ID NO: 1124), CAGguaaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGguaaaauc (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), CAGguaaagaa (SEQ ID NO: 1138), CAGguaaagac (SEQ ID NO: 1139), CAGguaaagag (SEQ ID NO: 1140), CAGguaaagau (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), CAGGuaauugu (SEQ ID NO: 1155), CAGGuaauua (SEQ ID NO: 1156), CAGGuaauuc (SEQ ID NO: 1157), CAGGuaauug (SEQ ID NO: 1158), CAGGuaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGGuaacaa (SEQ ID NO: 1160), CAGGuaacag (SEQ ID NO: 1161), CAGGuaacau (SEQ ID NO: 1162), CAGGuaacaca (SEQ ID NO: 1163), CAGGuaacacg (SEQ ID NO: 1164), CAGGuaacaga (SEQ ID NO: 1165), CAGGuaacagg (SEQ ID NO: 1166), CAGGuaacagu (SEQ ID NO: 1167), CAGGuaacaua (SEQ ID NO: 1168), CAGGuaacaug (SEQ ID NO: 1169), CAGGuaacauu (SEQ ID NO: 1170), CAGGuaaccac (SEQ ID NO: 1171), CAGGuaacca (SEQ ID NO: 1172), CAGGuaaccg (SEQ ID NO: 1173), CAGGuaaccu (SEQ ID NO: 1174), CAGGuaaccgc (SEQ ID NO: 1175), CAGGuaaccgg (SEQ ID NO: 1176), CAGGuaaccuc (SEQ ID NO: 1177), CAGGuaaccug (SEQ ID NO: 1178), CAGGuaaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGGuaacgag (SEQ ID NO: 1180), CAGGuaacgca (SEQ ID NO: 1181), CAGGuaacgcc (SEQ ID NO: 1182), CAGGuaacggg (SEQ ID NO: 1183), CAGGuaacgua (SEQ ID NO: 1184), CAGGuaacgug (SEQ ID NO: 1185), CAGGuaacuaa (SEQ ID NO: 1186), CAGGuaacuag (SEQ ID NO: 1187), CAGGuaacuau (SEQ ID NO: 1188), CAGGuaacucc (SEQ ID NO: 1189), CAGGuaacucu (SEQ ID NO: 1190), CAGGuaacuga (SEQ ID NO: 1191), CAGGuaacugc (SEQ ID NO: 1192), CAGGuaacugu (SEQ ID NO: 1193), CAGGuaacuua (SEQ ID NO: 1194), CAGGuaacuuu (SEQ ID NO: 1195), CAGGuaagaaa (SEQ ID NO: 1196), CAGGuaagaac (SEQ ID NO: 1197), CAGGuaagaag (SEQ ID NO: 1198), CAGGuaagaca (SEQ ID NO: 1199), CAGGuaagacc (SEQ ID NO: 1200), CAGGuaagaga (SEQ ID NO: 1201), CAGGuaagauu (SEQ ID NO: 1202), CAGGuaagcaa (SEQ ID NO: 1203), CAGGuaagcac (SEQ ID NO: 1204), CAGGuaagcag (SEQ ID NO: 1205), CAGGuaagcca (SEQ ID NO: 1206), CAGGuaagcgu (SEQ ID NO: 1207), CAGGuaagcua (SEQ ID NO: 1208), CAGGuaagcuc (SEQ ID NO: 1209), CAGGuaagcug (SEQ ID NO: 1210), CAGGuaagcuu (SEQ ID NO: 1211), CAGGuaaggaa (SEQ ID NO: 1212), CAGGuaaggac (SEQ ID NO: 1213), CAGGuaaggag (SEQ ID NO: 1214), CAGGuaaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGGuaaggga (SEQ ID NO: 1216), CAGGuaagggc (SEQ ID NO: 1217), CAGGuaagggg (SEQ ID NO: 1218), CAGGuaagggu (SEQ ID NO: 1219), CAGGuaaggua (SEQ ID NO: 1220), CAGGuaagguc (SEQ ID NO: 1221), CAGGuaaggug (SEQ ID NO: 1222), CAGGuaagguu (SEQ ID NO: 1223), CAGGuaaguaa (SEQ ID NO: 1224), CAGGuaaguau (SEQ ID NO: 1225), CAGGuaaguca (SEQ ID NO: 1226), CAGGuaagucc (SEQ ID NO: 1227), CAGGuaaguga (SEQ ID NO: 1228), CAGGuaagugu (SEQ ID NO: 1229), CAGGuaaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGGuaaguug (SEQ ID NO: 1231), CAGGuaaguuu (SEQ ID NO: 1232), CAGGuaauaag (SEQ ID NO: 1233), CAGGuaauaca (SEQ ID NO: 1234), CAGGuaauaga (SEQ ID NO: 1235), CAGGuaauauc (SEQ ID NO: 1236), CAGGuaauaug (SEQ ID NO: 1237), CAGGuaauauu (SEQ ID NO: 1238), CAGGuaaucag (SEQ ID NO: 1239), CAGGuaaucu (SEQ ID NO: 1240), CAGGuaaucu (SEQ ID NO: 1241), CAGGuaaucga (SEQ ID NO: 1242), CAGGuaaucgc (SEQ ID NO: 1243), CAGGuaaucua (SEQ ID NO: 1244), CAGGuaaucug (SEQ ID NO: 1245), CAGGuaaucuu (SEQ ID NO: 1246), CAGGuaaugaa (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), CAGguaauca (SEQ ID NO: 1263), CAGguaauucu (SEQ ID NO: 1264), CAGguaauuga (SEQ ID NO: 1265), CAGguaauugg (SEQ ID NO: 1266), CAGguaauugu (SEQ ID NO: 1267), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1268), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1269), CAGguaauug (SEQ ID NO: 1270), CAGguaauuu (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), CAGgucauu (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), CAGguccaau (SEQ ID NO: 1293), CAGguccag (SEQ ID NO: 1294), CAGguccug (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), CAGgugacc (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), CAGgugccccc (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), CAGguggggac (SEQ ID NO: 1403), CAGguggggag (SEQ ID NO: 1404), CAGguggggau (SEQ ID NO: 1405), CAGguggggca (SEQ ID NO: 1406), CAGguggggcc (SEQ ID NO: 1407), CAGguggggcu (SEQ ID NO: 1408), CAGguggggga (SEQ ID NO: 1409), CAGgugggggc (SEQ ID NO: 1410), CAGgugggggg (SEQ ID NO: 1411), CAGgugggggu (SEQ ID NO: 1412), CAGguggggua (SEQ ID NO: 1413), CAGgugggguc (SEQ ID NO: 1414), CAGguggggug (SEQ ID NO: 1415), CAGgugggguu (SEQ ID NO: 1416), CAGgugggucu (SEQ ID NO: 1417), CAGgugggugg (SEQ ID NO: 1418), CAGguggguug (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), CAGguuauugu (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), CAGguuuuag (SEQ ID NO: 1496), CAGguuuuacc (SEQ ID NO: 1497), CAGguuuuagc (SEQ ID NO: 1498), CAGguuuuagu (SEQ ID NO: 1499), CAGguuuucuu (SEQ ID NO: 1500), CAGguuuugaa (SEQ ID NO: 1501), CAGguuuugag (SEQ ID NO: 1502), CAGguuuugau (SEQ ID NO: 1503), CAGguuuugcc (SEQ ID NO: 1504), CAGguuuugcu (SEQ ID NO: 1505), CAGguuuuggg (SEQ ID NO: 1506), CAGguuuuggu (SEQ ID NO: 1507), CAGguuuugua (SEQ ID NO: 1508), CAGguuuugug (SEQ ID NO: 1509), CAGguuuuguu (SEQ ID NO: 1510), CAGguuuuucu (SEQ ID NO: 1511), CAGguuuuugg (SEQ ID NO: 1512), CAGguuuuuuc (SEQ ID NO: 1513), CAGguuuuuuu (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), CCAguauuug

(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), CCAguggguc (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), CCCguccucg (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), CCUguaaaau (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), CGAguaaagg (SEQ ID NO: 1616), CGAguaaaggu (SEQ ID NO: 1617), CGAguacguc (SEQ ID NO: 1618), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), CGAguagguu (SEQ ID NO: 1620), CGAguagca (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), CGGguauuuu (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), CUAguaaggua (SEQ ID NO: 1669), CUAguaagguu (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), CUGguaaaaau (SEQ ID NO: 1683), CUGguaaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUGguaaaacg (SEQ ID NO: 1685), CUGguaaaagc (SEQ ID NO: 1686), CUGguaaaaua (SEQ ID NO: 1687), CUGguaaaauc (SEQ ID NO: 1688), CUGguaaaaug (SEQ ID NO: 1689), CUGguaaaauu (SEQ ID NO: 1690), CUGguaaacac (SEQ ID NO: 1691), CUGguaaacag (SEQ ID NO: 1692), CUGguaaaccc (SEQ ID NO: 1693), CUGguaaacgg (SEQ ID NO: 1694), CUGguaaacug (SEQ ID NO: 1695), CUGguaaacuu (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), CUGguaccuu (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), CUGguaauuga (SEQ ID NO: 1739), CUGguaauuc (SEQ ID NO: 1740), CUGguaauuu (SEQ ID NO: 1741), CUGguacaaca (SEQ ID NO: 1742), CUGgucagag (SEQ ID NO: 1743), CUGgucggc (SEQ ID NO: 1744), CUGgucggua (SEQ ID NO: 1745), CUGgucggg (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), CUGgugcgu (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), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772),  
 CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), CUGguggggu (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), CUUguaaag (SEQ ID NO: 1789), CUUguaagcu (SEQ ID  
 NO: 1790), CUUguaagga (SEQ ID NO: 1791), CUUguaagc (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), CUUgugggu (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),  
 GAAguaaaaua (SEQ ID NO: 1812), GAAguaaaauu (SEQ ID NO: 1813), GAAguaaagaa (SEQ ID  
 NO: 1814), GAAguaaagcc (SEQ ID NO: 1815), GAAguaaagcu (SEQ ID NO: 1816), GAAguaaagga  
 (SEQ ID NO: 1817), GAAguaaagua (SEQ ID NO: 1818), GAAguaaagug (SEQ ID NO: 1819),  
 GAAguaaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaaauu (SEQ ID NO: 1821), GAAguaaagc (SEQ ID  
 NO: 1822), GAAguaaaua (SEQ ID NO: 1823), GAAguaaauu (SEQ ID NO: 1824), GAAguaccuu  
 (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), GAAguguggg (SEQ ID  
 NO: 1845), GAAguguguc (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),  
 GAGgccaagg (SEQ ID NO: 1864), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GAGguaaaac (SEQ ID  
 NO: 1866), GAGguaaaag (SEQ ID NO: 1867), GAGguaaaau (SEQ ID NO: 1868), GAGguaaaacc  
 (SEQ ID NO: 1869), GAGguaaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaaaagc (SEQ ID NO: 1871),  
 GAGguaaaagu (SEQ ID NO: 1872), GAGguaaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGguaaauc (SEQ ID

NO: 1874), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), GAGguaaaau (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), GAGguaauug (SEQ ID NO: 1900), GAGguaauuu (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), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1940), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), GAGguaguau (SEQ ID NO: 1942), GAGguagucu (SEQ ID NO: 1943), GAGguagucg (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), GAGguauuuu (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), GAGguggaaau (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), GAGguggggcg (SEQ ID NO: 2058), GAGguggggcu (SEQ ID NO: 2059), GAGguggggga (SEQ ID NO: 2060), GAGgugggggc (SEQ ID NO: 2061), GAGgugggggg (SEQ ID NO: 2062), GAGguggggua (SEQ ID NO: 2063), GAGgugggguc (SEQ ID NO: 2064), GAGguggggug (SEQ ID NO: 2065), GAGgugggguu (SEQ ID NO: 2066), GAGguggguau (SEQ ID NO: 2067), GAGguggguuc (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), GAGguuaaaau (SEQ ID NO: 2079), GAGguuaaaga (SEQ ID NO: 2080), GAGguuaaaua (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), GAGguuuuuu (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), GCGguaaaau (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), GCGguguguu (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), GCUguaaggug (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), GCUgugguu (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), GGAguaucugu (SEQ ID  
 NO: 2217), GGAguaaggaa (SEQ ID NO: 2218), GGAguaaggua (SEQ ID NO: 2219),  
 GGAguaaguu (SEQ ID NO: 2220), GGAguaaguau (SEQ ID NO: 2221), GGAguaugac (SEQ ID  
 NO: 2222), GGAguauggu (SEQ ID NO: 2223), GGAguaaagu (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), GGAguaaagg (SEQ ID NO: 2233), GGAguuagaga (SEQ ID NO: 2234), GGCguaagcc  
 (SEQ ID NO: 2235), GGCguaaggua (SEQ ID NO: 2236), GGCguaaggug (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), GGGguaguu (SEQ ID NO: 2260), GGGguaguc (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), GGGgugcgu (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), GGUguaaguc (SEQ ID NO: 2307), GGUguaagug (SEQ ID NO: 2308), GGUguaaguu (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), GUAguagau (SEQ ID NO: 2322), GUAguagua (SEQ ID NO: 2323), GUAguagug (SEQ ID NO: 2324), GUAguagcu (SEQ ID NO: 2325), GUAguaggua (SEQ ID NO: 2326), GUAguacagua (SEQ ID NO: 2327), GUAguagagua (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), GUGguaaaau (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), GUUguggguu (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), UAAguauuaa (SEQ ID NO: 2426), UAAguacuag (SEQ ID NO: 2427), UAAguaguuu (SEQ ID NO: 2428), UAAguauuaa (SEQ ID NO: 2429), UAAguauaca (SEQ ID NO: 2430), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431), UAAguauuuu (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), UAGguaaaaac (SEQ ID NO: 2464), UAGguaaaaag (SEQ ID NO: 2465), UAGguaaaaau (SEQ ID NO: 2466), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2467), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2468), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2469), UAGguaaaauc (SEQ ID NO: 2470), UAGguaaaaug (SEQ ID NO: 2471), UAGguaaaauu (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), UAGguaaagac (SEQ ID NO: 2482), UAGguaaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGguaaagau (SEQ ID NO: 2484), UAGguaaagca (SEQ ID NO: 2485), UAGguaaagcc (SEQ ID NO: 2486), UAGguaaagcu (SEQ ID NO: 2487), UAGguaaagga (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), UAGguacage (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), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2557), UAGguauuca (SEQ ID NO: 2558), UAGguauucc (SEQ ID NO: 2559), UAGguauucu (SEQ ID NO: 2560), UAGguauuga (SEQ ID NO: 2561), UAGguauuuu (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), UAGgucucua (SEQ ID NO: 2575), UAGgucucgc (SEQ ID NO: 2576), UAGgucucggc (SEQ ID NO: 2577), UAGgucucug (SEQ ID NO: 2578), UAGgucucug (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), UAGguggggag (SEQ ID NO: 2613), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616), UAGgugggguu (SEQ ID NO: 2617), UAGgugggugu (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), UAGguuagecc (SEQ ID NO: 2631), UAGguuagcc (SEQ ID NO: 2632), UAGguuagua (SEQ ID NO: 2633), UAGguuaguc (SEQ ID NO: 2634), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), UAGguuuccc (SEQ ID NO: 2636), UAGguucucac (SEQ ID NO: 2637), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), UAGguugguu (SEQ ID NO: 2639), UAGguugucc (SEQ ID NO: 2640), UAGguuuauu (SEQ ID NO: 2641), UAGguuuucc (SEQ ID NO: 2642), UAGguuuugua (SEQ ID NO: 2643), UAGguuuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGguuuugug (SEQ ID NO: 2645), UAGguuuuguu (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), UAUguauuuu (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), UAUguguuuu (SEQ ID NO: 2676), UAUguuuugu (SEQ ID NO: 2677), UCAgcgacau (SEQ ID NO: 2678), UCAguaaaau (SEQ ID NO: 2679), UCAguaaaau (SEQ ID NO: 2680), UCAguaacug (SEQ ID NO: 2681), UCAguaaagaa (SEQ ID NO: 2682), UCAguaaagag (SEQ ID NO: 2683), UCAguaaagau (SEQ ID NO: 2684), UCAguaaagca (SEQ ID NO: 2685), UCAguaaagcc (SEQ ID NO: 2686), UCAguaaagcu (SEQ ID NO: 2687), UCAguaaaggg (SEQ ID NO: 2688), UCAguaaagua (SEQ ID NO: 2689), UCAguaaaguc (SEQ ID NO: 2690), UCAguaaagug (SEQ ID NO: 2691), UCAguaaaguu (SEQ ID NO: 2692),

UCAguaucuu (SEQ ID NO: 2693), UCAguaugga (SEQ ID NO: 2694), UCAguauggu (SEQ ID NO: 2695), UCAgucceca (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), UCGguaauu (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), UCGguaguua (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), UCGgugcgc (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), UGAguaucuu (SEQ ID NO: 2766), UGAguagau (SEQ ID NO: 2767), UGAguagca (SEQ ID NO: 2768), UGAguagcu (SEQ ID NO: 2769), UGAguaggc (SEQ ID NO: 2770), UGAguaggu (SEQ ID NO: 2771), UGAguagua (SEQ ID NO: 2772), UGAguaguc (SEQ ID NO: 2773), UGAguagug (SEQ ID NO: 2774), UGAguaguu (SEQ ID NO: 2775), UGAguaucc (SEQ ID NO: 2776), UGAguauua (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), UGAguacagag (SEQ ID NO: 2790), UGAguacuacg (SEQ ID NO: 2791), UGAguagaaua (SEQ ID NO: 2792), UGAguagaauu (SEQ ID NO: 2793), UGAguagagaa (SEQ ID NO: 2794), UGAguagagau (SEQ ID NO: 2795), UGAguagagca (SEQ ID NO: 2796), UGAguagagcc (SEQ ID NO: 2797)

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), UGAguuuaga (SEQ ID NO: 2803), UGAguuuauug (SEQ ID NO: 2804), UGAguuuacgg (SEQ ID NO: 2805), UGAguuuaggu (SEQ ID NO: 2806), UGAguuucuau (SEQ ID NO: 2807), UGAguuuguu (SEQ ID NO: 2808), UGAguuuguag (SEQ ID NO: 2809), UGAguuuuac (SEQ ID NO: 2810), UGCguaaguc (SEQ ID NO: 2811), UGCguaagug (SEQ ID NO: 2812), UGCguaacggc (SEQ ID NO: 2813), UGCguaacggg (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), UGGguuaagc (SEQ ID NO: 2822), UGGguuaagg (SEQ ID NO: 2823), UGGguuaagu (SEQ ID NO: 2824), UGGguuaaua (SEQ ID NO: 2825), UGGguuaaug (SEQ ID NO: 2826), UGGguuaauu (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), UGGguuaugu (SEQ ID NO: 2845), UGGguuaaua (SEQ ID NO: 2846), UGGguuaauu (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), UGGguuuug (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), UGGguggggg (SEQ ID NO: 2882), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), UGGguggguc (SEQ ID NO: 2884), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), UGGguggguu (SEQ ID NO: 2886), UGGgugggga (SEQ ID NO: 2887), UGGguguguc (SEQ ID NO: 2888), UGGgugugug (SEQ ID NO: 2889), UGGguguguu (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), UGGguuuuag (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), UGUgugacce (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), UGUguggguu (SEQ ID NO: 2927), UGUgugugag (SEQ ID NO: 2928), UGUguguucu (SEQ ID NO: 2929), UGUguuuaga (SEQ ID NO: 2930), UUAguaaaaua (SEQ ID NO: 2931), UUAguaaagaa (SEQ ID NO: 2932), UUAguaaagua (SEQ ID NO: 2933), UUAguaaagug (SEQ ID NO: 2934), UUAguaaaguu (SEQ ID NO: 2935), UUAguaggug (SEQ ID NO: 2936), UUAguagagca (SEQ ID NO: 2937), UUAguagaguu (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), UUGguaaaaau (SEQ ID NO: 2948), UUGguaaaaga (SEQ ID NO: 2949), UUGguaaaagg (SEQ ID NO: 2950), UUGguaaaagu (SEQ ID NO: 2951), UUGguaaauc (SEQ ID NO: 2952), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), UUGguaaauiu (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), UUGguaauugu (SEQ ID NO: 2968), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), UUGguacaua (SEQ ID NO: 2971), UUGguacugug (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), UUGguauguu (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), UUGguggggc (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), UUGguguguc (SEQ ID NO: 3019), UUGgugugug (SEQ ID NO: 3020), UUGguguguu (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), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053) и uGGguaccug (SEQ ID NO: 3054).

Дополнительные примеры генных последовательностей и последовательностей сайтов сплайсинга (например, 5' последовательностей сайтов сплайсинга) включают AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), GGGgugagggc (SEQ ID NO: 2281), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGguuagag (SEQ ID NO: 3055), AUGgcacuuu (SEQ ID NO: 3056), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UGGgugagcu (SEQ ID NO: 3057), CGAgcuggggc (SEQ ID NO: 3058), AAAGcacccc (SEQ ID NO: 3059), UAGguggggg (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), AAGgugagggc (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), UUGguggguc (SEQ ID NO: 3015), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), CUCguaugcc (SEQ ID NO: 3076), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGgcaaguu (SEQ ID NO: 3077), GGAguaaagu (SEQ ID

NO: 3078), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), AAGguguggu (SEQ ID NO: 402), CAGgugggug  
 (SEQ ID NO: 1415), UUAguagua (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), AAGguuggcu (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), ACAgcccug (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), CUGguauuuu (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), UCUguaagcc (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), CAGguguguc (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), GAAGuaauug (SEQ ID NO: 3139), AAGgucugug (SEQ ID NO: 3140), AAGguggagg (SEQ ID NO: 3141), AAGguaauaug (SEQ ID NO: 244), CAGguucuuu (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), CUGguacuu (SEQ ID NO: 3145), GGAGuaagug (SEQ ID NO: 2214), GAGgugggcu (SEQ ID NO: 2059), AAGguaucug (SEQ ID NO: 201), AGGguaggau (SEQ ID NO: 3146), AAUguguguu (SEQ ID NO: 3147), ACAGuaaagu (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), AAGguaucuu (SEQ ID NO: 3153), UAGguaccuu (SEQ ID NO: 2509), AAGguaugac (SEQ ID NO: 254), GGAGuaggua (SEQ ID NO: 2219), UAGguaggca (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), GAGguggguc (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), GGGguaggggu (SEQ ID NO: 3161), AAGgccagca (SEQ ID NO: 3162), CGAGuaugcc (SEQ ID NO: 3163), GUGgugagcg (SEQ ID NO: 3164), AAUguaaaau (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), AGGgagaguu (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), CAGguuaaa (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), UAGuaugcu (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), GUGgcgcg (SEQ ID NO: 3189), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), UAAguggagg (SEQ ID NO: 3190), CAUgugggua (SEQ ID NO: 3191), GAGguaggu (SEQ ID NO: 3192), AAAGugaguu (SEQ ID NO: 61), AGGguucuag (SEQ ID NO: 3193), UGUgugagcu (SEQ ID NO: 3194), AGGgugaau (SEQ ID NO: 3195), CAGgucaggg (SEQ ID NO: 3196), AAGguuccug (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), GGGgugcagc (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), AGGguaauuc (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), CUGgugaau (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), UAGguaauug (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), GGGguggggag (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), GUGguagggga (SEQ ID NO: 2364), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUUguaagca (SEQ ID NO: 3236), AAGguagggga (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), CAGguaccu (SEQ ID NO: 1174), ACAgugagac (SEQ ID NO: 3240), CAGgucugau (SEQ ID NO: 3241), GAAguugggu (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), GAGgcccggua (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), GUGgcccguga (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), CAGgcccgge (SEQ ID NO: 3265), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), AAAGuaaggu (SEQ ID NO: 20), UAGguacuug (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), GAGguugggg (SEQ ID NO: 3272), GAGgcccagua (SEQ ID NO: 3273), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), CAAGugagug (SEQ ID NO: 1068), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), CCAgcuuaau (SEQ ID NO: 3274), ACGgugaggu (SEQ ID NO: 3275), GGGguauuuu (SEQ ID NO: 3276), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), AAGgugcug (SEQ ID NO: 364), UAUguaauuu (SEQ ID NO: 3277), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), ACGguacuua (SEQ ID NO: 3278), GAGgucagca (SEQ ID NO: 3279), UAGuaugua (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), UAGguauuuu (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), AAGguaauuau (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), CAGguaauaga (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), UUGguaucce (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), UAGguucce (SEQ ID NO: 2636), GGUgugagca (SEQ ID NO: 3328), CUGguuggua (SEQ ID NO: 3329), GGGguuaggg (SEQ ID NO: 3330), UGAGuaagaa (SEQ ID NO: 3331), GAGguaauucc (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), AAAGuaauaaa (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), GGUguaaaua (SEQ ID NO: 3343), CAGguaauua (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), ACGguacca (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), AAGgcauuu (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), CUGguaauuu

(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), CGAguaaagcu (SEQ ID NO: 3419), CCCgugagca (SEQ ID NO: 3420), AAAGuaaaga (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), CAAgucuga (SEQ ID NO: 3429), GUCgucuca (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), ACAGuaauc (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), CGAguaaagug (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), AAAGuaaauug (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), CAGguugggg (SEQ ID NO: 3461), CCUGCgugg (SEQ ID NO: 3462), AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AGGguagagg (SEQ ID NO: 3463), AAGguggguu (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), UUAguaaagug (SEQ ID NO: 2934), AAUGuaauauc (SEQ ID NO: 3466), CUUGuaagua (SEQ ID NO: 1793), GAGguuagua (SEQ ID NO: 2087), CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaaangu (SEQ ID NO: 1155), AGGgugaggc (SEQ ID NO: 3467), CAGguaauuc (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), CAGguaauca (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), AAGguacuua (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), CGCgugagec (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), GAGguaauca (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), CAGguaauua (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), UGAguguguc (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), UAAgucuuuu (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), AGAuaaggu (SEQ ID NO: 668), CCGguggguc (SEQ ID NO: 3557), CAGguauucu (SEQ ID NO: 1264), UGGguaacgu (SEQ ID NO: 3558), UUGgugagag (SEQ ID NO: 3559), UAGguaccu (SEQ ID NO: 3560), GGGgucguc (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), CUGguacca (SEQ ID NO: 3566), CAGguaacc (SEQ ID NO: 3567), GGAuaagua (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), GGAuaugug (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), ACGguaagc (SEQ ID NO: 3579), CAGguuuuag (SEQ ID NO: 1496), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), GGGgugagag (SEQ ID NO: 3580), UGGguggguu (SEQ ID NO: 2886), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), UGGguaaauug (SEQ ID NO: 2826), CAGgcaggcc (SEQ ID NO: 3581), CACgucagg (SEQ ID NO: 3582), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), CAAGuaagug (SEQ ID NO: 1028), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), GCGguauauu (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), AGGguaucan (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), UUCguuuuccg (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), UUGguggua (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), CCUguagguu (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), GUAgnuucua (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), UAGguauuu (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), GAGgcauuu (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), CAGguuuuaua (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), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 245), GCGgugagag (SEQ ID NO: 3671), AAGgugcuuc (SEQ ID NO: 3672), UAGguacauc (SEQ ID NO: 3673), ACUgugguaa (SEQ ID NO: 3674), GAGguagguu (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), GGAguaaguu (SEQ ID NO: 2220), GAGguaggau (SEQ ID NO: 3679), GGGguuugug (SEQ ID NO: 3680), UAGguaauug (SEQ ID NO: 3681), AAGguaacc (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), GUGguaagcg (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), GAGguggggc (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), GAGguaauua (SEQ ID NO: 3695), CAGguaaacu (SEQ ID NO: 3696), AAAGuaaguu (SEQ ID NO: 24), GGGgucuggc (SEQ ID NO: 3697), GCUguggggg (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), CAGguggggcg (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), GAGguauuuu (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), CAGgucgcgcg (SEQ ID NO: 1377), AAAGuaagcc (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), UAGguaggug (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), AAAGuaagcc (SEQ ID NO: 3751), UAGguuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), GAGguaaguu (SEQ ID NO: 3752), AAGguagccc (SEQ ID NO: 3753), CAGguggugc (SEQ ID NO: 3754), UGAgucaguu (SEQ ID NO: 3755), CUGguaggcc (SEQ ID NO: 3756), CAAGuaagga (SEQ ID NO: 3757), CGGuaagcc (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: 3759)

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), GCAGccccgca (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), AAGguaauuu (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), AGAguaaggug (SEQ ID NO: 687), ACUGuaugua (SEQ ID NO: 3800), UAGgucauu (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), CAGguuuuuu (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), UCGguaaua (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), GAGguggggg (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), GAGguaaac (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), AAGguggggg (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), CCGguggggg (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), CUGguaauaaa (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), CAGgucggg (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), GAGguaaaaag (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), CAGguaccgg (SEQ ID NO: 1173), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), CAGgucucc (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), AAGgugacc (SEQ ID NO: 3867), CGGguuagua (SEQ ID NO: 3868),

GCGguaguuaa (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), GAGguuuuu (SEQ ID NO: 1975), CAGguaguua (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), AGGguaaagu (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), GAAGuaauuga (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), UAGguaaggga (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), CAUgucgua (SEQ ID NO: 1543), CCGguaauuu (SEQ ID NO: 3922), ACCguaugug (SEQ ID NO: 3923), CAGguaauagu (SEQ ID NO: 3924), CAGguaauac

(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), UAGgugugug (SEQ ID NO: 2462), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGgugagca (SEQ ID NO: 3934), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), AGAGuaggau (SEQ ID NO: 3935), CUGguuucua (SEQ ID NO: 3936), GAGguaaacu (SEQ ID NO: 3937), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), UUGguaauuc (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), AAGgcaaac (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), UGGguggguc (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), GGGguggggg (SEQ ID NO: 3961), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), UGGguguguu (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), GAGguaucua (SEQ ID NO: 3977), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2419), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAAGuaaag

(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), UAGuaauuc (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), GAGgcccug (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), UAGuaccug (SEQ ID NO: 4020), AGGgugggcu (SEQ ID NO: 4021), CUGgucuguu (SEQ ID NO: 4022), UAGgucagag (SEQ ID NO: 4023), AAGguguguu (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), UAGguuuuug (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), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 4037), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), CAGguacauc (SEQ ID NO: 4038), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), AGGguaaaua (SEQ ID NO: 727), UAGuaauua (SEQ ID NO: 4039), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), AAGguuuugca (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), UAGgugcgac (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), UAGgugcgag (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), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1186), UCUGuaaguu (SEQ ID NO: 2747), GAGgugaggg (SEQ ID NO: 2024), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), GAUguuugug (SEQ ID NO: 4065), CAGgugucua (SEQ ID NO: 4066), CAGgucacca (SEQ ID NO: 4067), CCGgugagua (SEQ ID NO: 4068), UUGguaauua (SEQ ID NO: 4069), CAGguggggg (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), CGGguaagagg (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), UCAGuaaagu (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), AAGguaggggu (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), UAGguaauac (SEQ ID NO: 2556), CAUguaagag (SEQ ID NO: 1519), CUGguagggc (SEQ ID NO: 4110), GAAguaagua (SEQ ID NO: 1818), CGGguaagug (SEQ ID NO: 4111), CAGguaauuc (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), UAGguacgag (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), CUUguggguu (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), GUGguagggu (SEQ ID NO: 2367), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), AAGguacca (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), AGAguaguu (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), AUGguaaaau (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), GAGgucagecc (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), GAGguaaaau (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), UAGguggggcg (SEQ ID NO: 4186), GCGgucaguu (SEQ ID NO: 4187), GGGguggguc (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), AUAguaauga (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), CUGgugagggc (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), CAGgcaaca (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), UUAguaaagcu (SEQ ID NO: 4231), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), AGAgcugcg (SEQ ID NO: 4232), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAAguaaag (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), AGGguaaaau (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), CAAgcagcag (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), AAGguggggc (SEQ ID NO: 4264), CAGguaaacg (SEQ ID NO: 4265), UCGguaacuu (SEQ ID NO: 4266), CAGguaaaau (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), UAAguauuuu (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), CAGguggguc (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), AAGguauuuu (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), CAGgcccccc (SEQ ID NO: 4296), AGAguaagua (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), UUGguggggg (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), AGGguggggg (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), CUAguaaggug (SEQ ID NO: 4337), GAGgcaagga (SEQ ID NO: 4338), AAGgcaagac (SEQ ID NO: 4339), AAAgugcggg (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), UUGguaaggug (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), GAGguggguu (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), GAGgcccuc (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), CCAgugugc (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), GGGguaaggc (SEQ ID NO: 4407), CUGguacuua (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), AAGguauauu (SEQ ID NO: 239), AAGgucuuag (SEQ ID NO: 4414), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AAGguuaggg (SEQ ID NO: 4415), CGGguaauuu (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), AAGguaaguc (SEQ ID NO: 234), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), GGAguaaaua (SEQ ID NO: 4421), GUGguacca (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), UAGguacuua (SEQ ID NO: 4438), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), ACUGuaagug (SEQ ID NO: 4439), UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), CAGguaggg (SEQ ID NO: 1219), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), AAGgugucc (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), CAGguacuuiu (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), UGGguaauuu (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), AAGguuuuaa (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), UAGguaauua (SEQ ID NO: 2469), AAGguaauug (SEQ ID NO: 170), GAAgucagug (SEQ ID NO: 1835), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160), AAAGuuauuc (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), GAGguaugug (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), AAAGuaaagu (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), AAGguucucac (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), AAGguauguug (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), GAGgcauaaa (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), ACAguaaguu (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).

Дополнительные примеры генных последовательностей и последовательностей сайтов сплайсинга (например, 5' последовательностей сайтов сплайсинга) включают UCCguaaguu (SEQ ID NO: 4551), GUGguaaacg (SEQ ID NO: 4552), CGGgugcggu (SEQ ID NO: 4553), CAUguasiuc (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), CAGgucucc (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), UGUguaaaca (SEQ ID NO: 4581), AGGguaauag (SEQ ID NO: 4582), UGAguaauauc (SEQ ID NO: 4583), AGAguuugug (SEQ ID NO: 4584), GAGgucgcug (SEQ ID NO: 4585), GAGgucaucg (SEQ ID NO: 4586), ACGguaaagc (SEQ ID NO: 4587), UGAguaucug (SEQ ID NO: 4588), CGAgucgccg (SEQ ID NO: 4589), CUGguacguc (SEQ ID NO: 4590), AGGguaaugc (SEQ ID NO: 4591), GAAgugaaug (SEQ ID NO: 4592), CAGaugaguc (SEQ ID NO: 4593), UGGguaauugg (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), UGGgucgguu (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), GGAguaguc (SEQ ID NO: 4624), GAGguacca (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), UGGguaucua (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), AGAguaaaau (SEQ ID NO: 4643), GGGguacuuiu (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), AUGguaauugu (SEQ ID NO: 4655), GUGguuuuac (SEQ ID NO: 4656), AGAguaaaca (SEQ ID NO: 4657), AAGguagccc (SEQ ID NO: 4658), GCGgugaggc (SEQ ID NO: 4659), AUGguucagc (SEQ ID NO: 4660), AAGguacuua (SEQ ID NO: 4661), AAGgucggug (SEQ ID NO: 4662), UAGguaagcg (SEQ ID NO: 4663)

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), GAGguaacce (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), AUUguuuua (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), AGAguaaguac (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), GGGguuuuu (SEQ ID NO: 4701), CCUguccecu (SEQ ID NO: 4702), AUUgugaagu (SEQ ID NO: 4703), AAGguaaacg (SEQ ID NO: 4704), UACgucgugg (SEQ ID NO: 4705), AAGgugccau (SEQ ID NO: 4706), GGGgucceag (SEQ ID NO: 4707), UAUguauggu (SEQ ID NO: 4708), CGGguaauua (SEQ ID NO: 4709), CGGguacucc (SEQ ID NO: 4710), CAGgugacuu (SEQ ID NO: 4711), AGUguggguu (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), AUAguuuggu (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), CGGguggggc (SEQ ID NO: 4728), CGAguaagca (SEQ ID NO: 4729), UGUgccaauu (SEQ ID NO: 4730), UCGguaagcc (SEQ ID NO: 4731), UAUguaggug (SEQ ID NO: 4732), UUGguggggc (SEQ ID NO: 4733), GAGgcugggc (SEQ ID NO: 4734), AGAguaacuu (SEQ ID NO: 4735), ACGguagguc (SEQ ID NO: 4736), CAGgcccaga (SEQ ID NO: 4737), CCGguggguu (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), UGGguuuugu (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), AUGguggguc (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), UGAguggguu (SEQ ID NO: 4769), ACUguacgug (SEQ ID NO: 4770), CUGgugacug (SEQ ID NO: 4771), CAAGuaaagc (SEQ ID NO: 4772), GAGguacca (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), UGAguaaggug (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), AGAguaacuc (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), CAAGuaauaca (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), AGGguggggc (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), AGAguaaaaua (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), AGAguggguc (SEQ ID NO: 4879), AUGguaugag (SEQ ID NO: 4880), AAGguuuauu (SEQ ID NO: 4881), AGAguauagu (SEQ ID NO: 4882), AAAGuaugaa (SEQ ID NO: 4883), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 4884), ACCguauggg (SEQ ID NO: 4885), AAAGuaauau (SEQ ID NO: 4886), UUUguauggc (SEQ ID NO: 4887), GGGgucgcu (SEQ ID NO: 4888), GUGgugguuu (SEQ ID NO: 4889), CAGguuugac (SEQ ID NO: 4890), GGAGuaggcg (SEQ ID NO: 4891), GAGguaccu (SEQ ID NO: 4892), AUGgugugca (SEQ ID NO: 4893), GUGguuggug (SEQ ID NO: 4894), AAAGuaugcu (SEQ ID NO: 4895), UAGguuacau (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), UAGguuagu (SEQ ID NO: 4915), AGGgcagcag (SEQ ID NO: 4916), AAGguccuac (SEQ ID NO: 4917), AAUguaauug (SEQ ID NO: 4918), CAGgugcggg (SEQ ID NO: 4919), CUGguaugg (SEQ ID NO: 4920), CAAGuagccc (SEQ ID NO: 4921), GAAGucaguu (SEQ ID NO: 4922), ACAguaauug (SEQ ID NO: 4923), UAGuuagua (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), GAGgcagcag (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), UGGguaauug (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), AAGguaccgc (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), GUAguaagugu (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), GGAguaagua (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), ACAguaacag (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), CAGgucuauc (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), CAGguacguc (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), UAAguuuug (SEQ ID NO: 5077), CAGguaagcg (SEQ ID NO: 5078), GAGgugguaa (SEQ ID NO: 5079), CGAguaacag (SEQ ID

NO: 5080), CCGguaagcu (SEQ ID NO: 5081), GAGgucuugu (SEQ ID NO: 5082), AAGguggguc (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), UAUguaaaaua (SEQ ID NO: 5090), CUGguaggaa (SEQ ID NO: 5091), UAUguaaacu (SEQ ID NO: 5092), AAUguaauuuu (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), GGAguggguu (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), GAGguguguu (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), UAGguguguu (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), GGGguaaaau (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), AUAguaaggug (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), CAGgucucua (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), CUGguccecg (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), CGAguaagguc (SEQ ID NO: 5171), AGGguucguu (SEQ ID NO: 5172), GAGgcaggcc (SEQ ID NO: 5173), CUAguaauac (SEQ ID NO: 5174), ACGguaugug (SEQ ID NO: 5175), UAGgugguuc (SEQ ID NO: 5176), AGAguaauac (SEQ ID NO: 5177), UUGgugcguc (SEQ ID NO: 5178), ACCguuauc (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), AGAguaauug (SEQ ID NO: 5201), AGUguaaggaa (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), UGAguggug (SEQ ID NO: 5210), UUGgugggau (SEQ ID NO: 5211), UGAguaaggu (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), UUAguaaagca (SEQ ID NO: 5218), GAGgucacau (SEQ ID NO: 5219), UAAgugguau (SEQ ID NO: 5220), UAGgugcuuu (SEQ ID NO: 5221), GGAguaaggca (SEQ ID NO: 5222), UGAguaagga (SEQ ID NO: 5223), CAGguggagc (SEQ ID NO: 5224), GAUguagaag (SEQ ID NO: 5225), AAUgccugcc (SEQ ID NO: 5226), AUGguaagc (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), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 5259), CCAgugaguc (SEQ ID NO: 5260), AAGgucacuu (SEQ ID NO: 5261), AGCgugagcc (SEQ ID NO: 5262), UCCgugguaa (SEQ ID NO: 5263), AGAguaacuua (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), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 5270), AGAguucagc (SEQ ID NO: 5271), AUGgugaagu (SEQ ID NO: 5272), UAGgugauc (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), UUAguaaagau (SEQ ID NO: 5282), UGAguaagguu (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), GAGguucua (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), GAGgugucucc (SEQ ID NO: 5306), AGGguggguu (SEQ ID NO: 5307), GUGgugagac (SEQ ID NO: 5308), CACguaggga (SEQ ID NO: 5309), GUGguauuuu (SEQ ID NO: 5310), GAGgauuccu (SEQ ID NO: 5311), AAGgugaaca (SEQ ID NO: 5312), UAAguagggc (SEQ ID NO: 5313), CUGgugcggg (SEQ ID NO: 5314), CUGgucaaua (SEQ ID NO: 5315), AGAguaaaa (SEQ ID NO: 5316), AAGgugcagu (SEQ ID NO: 5317), CGGguaagca (SEQ ID NO: 5318), AAAgugagcc (SEQ ID NO: 5319), AUGguauuca (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), GUGguaaaa (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), AUCguuagu (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), CAAGuuauu (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), AUGguggggc (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), CUAGuaaau (SEQ ID NO: 5405), AAGguuuuuu (SEQ ID NO: 5406), GAGgugcguu (SEQ ID NO: 5407), UAGgcgagua (SEQ ID NO: 5408), ACCgugagua (SEQ ID NO: 5409), CAGguccega (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), CAGgucceua (SEQ ID NO: 5416), UAGguagacu (SEQ ID NO: 5417), CAAGuaaagg (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), AAGguuau (SEQ ID NO: 5433), CACgugagua (SEQ ID NO: 5434), AGGgucagua (SEQ ID NO: 5435), GAGguauau (SEQ ID NO: 5436), CAGguuuuu (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), GAGguacuua (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), ACGguaaaa (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), GAGgccccgac (SEQ ID NO: 5481), UCGguaagac (SEQ ID NO: 5482), CGGgcuguag (SEQ ID NO: 5483), UAUgugugug (SEQ ID NO: 5484), UAGguagaaa (SEQ ID NO: 5485), GUGgucauuu (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)

NO: 5496), GAGguuuuug (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), CUGguuuuau (SEQ ID NO: 5505), GGGguauugg (SEQ ID NO: 5506), AAAGucagua (SEQ ID NO: 5507), UUUguaugua (SEQ ID NO: 5508), UAAguacugc (SEQ ID NO: 5509), CAGguacca (SEQ ID NO: 5510), GAAguucaga (SEQ ID NO: 5511), AUGgugcggu (SEQ ID NO: 5512), GUGgugaggu (SEQ ID NO: 5513), UGAguaaagcc (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), AAGguggggg (SEQ ID NO: 5525), GGAguaggug (SEQ ID NO: 5526) и UAGgugacuu (SEQ ID NO: 5527).

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





В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с пролиферативным заболеванием, нарушением или состоянием (например, раком, доброкачественным новообразованием или воспалительным заболеванием). В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с непролиферативным заболеванием, нарушением или состоянием. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с неврологическим заболеванием или нарушением; аутоиммунным заболеванием или нарушением; иммунодефицитным заболеванием или нарушением; лизосомным заболеванием или нарушением накопления; сердечно-сосудистым состоянием, заболеванием или нарушением; метаболическим заболеванием или нарушением; респираторным состоянием, заболеванием или нарушением; заболеванием или нарушением почек; или инфекционным заболеванием у субъекта. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с неврологическим заболеванием или нарушением (например, болезнь Хантингтона). В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, относится к иммунодефицитному заболеванию или нарушению. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с лизосомным заболеванием или нарушением накопления. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с сердечно-сосудистым состоянием, заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с метаболическим заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с респираторным состоянием, заболеванием или нарушением. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с заболеванием или нарушением почек. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с инфекционным заболеванием.

В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с нарушением умственной отсталости. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с мутацией в гене SETD5. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с иммунодефицитным нарушением. В одном варианте осуществления последовательность

гена и последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с мутацией в гене GATA2. В одном варианте осуществления последовательность гена или последовательность сайта сплайсинга, представленная в данном документе, связана с лизосомным заболеванием накопления.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), описанное в данном документе, взаимодействует с (*например*, связывается с) компонентом сплайсингового комплекса (*например*, нуклеиновой кислотой (*например*, РНК) или белком). В некоторых вариантах осуществления компонент сплайсингового комплекса выбран из 9G8, A1 гяРНП, A2 гяРНП, ASD-1, ASD-2b, ASF, BRR2, B1 гяРНП, C1 гяРНП, C2 гяРНП, CBP20, CBP80, CELF, F гяРНП, FBP11, Fox-1, Fox-2, G гяРНП, H гяРНП, гяРНП 1, гяРНП 3, гяРНП С, гяРНП G, гяРНП К, гяРНП М, гяРНП U, Hu, HUR, I гяРНП, K гяРНП, регуляторного белка сплайсинга КН-типа (KSRP), L гяРНП, LUC7L, M гяРНП, mBBP, белка muscle-blind like (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, связывающего полипиримидиновый тракт белка (PTB), белка PRP (*например*, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), белков комплекса PRP19, RBM42, R гяРНП, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, комплекса SF3A, комплекса SF3B, SFRS10, белка Sm (такого как B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, белка SR, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, U гяРНП, U1 мяРНП, U11 мяРНП, U12 мяРНП, U1-70K, U1-A, U1-C, U2 мяРНП, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, U4 мяРНП, U5 мяРНП, U6 мяРНП, Uтp и YB1.

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

В некоторых вариантах осуществления компонент сплайсингового комплекса содержит белок, *например*, белок, связанный с няРНК. В некоторых вариантах осуществления белок содержит SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 и P54/SFRS11. В некоторых вариантах осуществления компонент сплайсингового комплекса содержит вспомогательный фактор U2 няРНК (*например*, U2AF65, U2AF35), Uтp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 или PTB/гяРНП1. В некоторых вариантах осуществления белок гяРНП содержит A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I или C1/C2. Человеческие гены, кодирующие гяРНП, 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 *FMRI*.

В одном из аспектов соединения формулы (I), (II) или (III) и фармацевтически

приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и их композиции могут модулировать (например, увеличивать или уменьшать) событие сплайсинга целевой последовательности нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК или пре-мРНК), (II), 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 альтернативное событие сплайсинга.

В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер и композиции увеличивают сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью известных в данной области техники способов, например, кПЦР. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер и композиции уменьшают сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью известных в данной области техники способов, например, кПЦР.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, главный компонент сплайсосомы или вспомогательный компонент сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) и соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер, стереоизомер и композицию, включающий приведение нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) в контакт с указанным соединением по формуле (I), (II) или (III). В одном варианте осуществления компонент сплайсосомы выбран из малых ядерных рибонуклеопротеинов U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac (мяРНП) или родственного вспомогательного фактора. В одном варианте осуществления компонент сплайсосомы рекрутируется в нуклеиновую кислоту в присутствии соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера и композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение включает способ изменения конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом, таутомером, стереоизомером и композицией. В одном варианте осуществления изменение включает образование выпуклости или излома в нуклеиновой кислоте. В одном варианте осуществления изменение включает стабилизацию выпуклости или излома в нуклеиновой

кислоте. В одном варианте осуществления изменение включает уменьшение выпуклости или излома в нуклеиновой кислоте. В одном варианте осуществления нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) взаимодействует с нуклеиновым основанием, рибозой или фосфатным фрагментом нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК).

Настоящее изобретение также обеспечивает способы для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние связано с (например, вызвано) событием сплайсинга, такого как нежелательное, аберрантное или событие альтернативного сплайсинга. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние включает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или воспалительное заболевание) или непролиферативное заболевание. В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние включает неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, лизосомное заболевание накопления, респираторное состояние, заболевание почек или инфекционное заболевание у субъекта. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние включает нарушение гаплонедостаточности, аутосомно-рецессивное заболевание (например, с остаточной функцией) или нарушение активации паралогов. В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние включает аутосомно-доминантное нарушение (например, с остаточной функцией). Такие способы включают стадию введения субъекту, который нуждается в этом, эффективного количества соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера, стереоизомера и композиции. В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают введение субъекту эффективного количества соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

В определенных вариантах осуществления субъектом, проходящим лечение, является млекопитающее. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашнее животное, например, собака, кошка, корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное-компаньон, например, собака или кошка. В определенных вариантах осуществления субъектом является домашний скот, например, корова, свинья, лошадь, овца или коза. В определенных вариантах осуществления субъектом является животное из зоопарка. В другом вариантах 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 также может быть связано с ингибированием апоптоза клетки в биологическом образце или у субъекта. Все типы биологических образцов, описанные в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Соединения формулы (I),(II) , или (III) и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и композиции могут индуцировать апоптоз и, таким образом, быть пригодными для лечения и/или профилактики пролиферативных заболеваний.

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание, подлежащее лечению или профилактике с использованием соединений формулы (I), (II) или (III), представляет собой рак. Как используется в данном документе, термин «рак» относится к злокачественному новообразованию (Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). Все типы рака, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения. Иллюстративные виды рака включают без ограничения акустическую невриному; аденокарциному; рак надпочечников; рак анального канала; ангиосаркому (например, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, гемангиосаркому); рак аппендикса; доброкачественную моноклональную гаммопатию; рак желчевыводящих путей (например, холангиокарциному); рак мочевого пузыря; рак молочной железы (например, аденокарциному молочной железы, папиллярную карциному молочной железы, рак молочной железы, медуллярную карциному молочной железы); рак головного мозга (например, менингиому, глиобластому, глиому (например, астроцитому, олигодендроглиому), медуллобластому); рак бронхов; карциноидную опухоль; рак шейки матки (например, аденокарциному шейки матки); хориокарциному; хордому; краниофарингиому; колоректальный рак (например, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальную аденокарциному); рак соединительной ткани; эпителиальную карциному; эпендимому; эндотелиосаркому (например, саркому Капоши, множественную идиопатическую геморрагическую саркому); рак эндометрия (например, рак матки, саркому матки); рак пищевода (например, аденокарциному пищевода, аденокарциному Барретта); саркому Юинга; офтальмологический рак (например, интраокулярную меланому, ретинобластому); семейную гиперэозинофилию; рак желчного пузыря; рак желудка (например, аденокарциному желудка); гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); герминогенный рак; рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак ротовой полости (например, плоскоклеточную карциному ротовой полости), рак горла (например, рак гортани, фарингеальный рак, рак носоглотки, рак ротоглотки), например, аденоидно-кистозную карциному (ACC)); гематопозитические виды рака (например, лейкоз, такой как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (например, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (например, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (например, В-клеточный CML, Т-клеточный CML) и хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (например, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому, такую как лимфома

Ходжкина (HL) (например, В-клеточную HL, Т-клеточную HL) и неходжкинскую лимфому (NHL) (например, В-клеточную NHL, такую как диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL) (например, диффузную В-крупноклеточную лимфому), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз/малую лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (например, лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками (MALT), узловую В-клеточную лимфому маргинальной зоны, В-клеточную лимфому маргинальной зоны селезенки), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфоплазмацитарную лимфому (т. е. макроглобулинемию Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластная лимфома из клеток-предшественников и первичную лимфому центральной нервной системы (CNS); и Т-клеточную NHL, такую как Т-лимфобластная лимфома/лейкоз из клеток-предшественников, периферическая Т-клеточная лимфома (PTCL) (например, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (например, грибовидный микоз, синдром Сезари), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому из натуральных киллеров, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита и анапластическую крупноклеточную лимфому); комбинацию одного или более лейкозов/лимфом, как описано выше; и множественную миелому (MM)), болезнь тяжелых цепей (например, болезнь альфа-цепей, болезнь гамма-цепей, болезнь мю-цепей); гемангиобластому; рак гортаноглотки; воспалительные миофибробластические опухоли; иммуноцитарный амилоидоз; рак почки (например, нефробластому также известную как опухоль Вильмса, почечно-клеточной 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 мышц; миелодиспластический синдром (MDS); мезотелиому; миелопролиферативное нарушение (MPD) (например, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), агногенную миелоидную метаплазию (АММ), также известную как миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (СМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), гиперэозинофильный синдром (HES)); нейробластому; нейрофиброму (например, нейрофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз); нейроэндокринный рак (например, гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET), карциноидную опухоль); остеосаркому (например, рак кости); рак яичников (например, цистаденокарциному, эмбриональную карциному яичника, аденокарциному яичника); папиллярную аденокарциному; рак поджелудочной железы (например, аденокарциному поджелудочной железы, внутрипротоковую папиллярно-муцинозную опухоль (IPMN), опухоли островковых клеток); рак полового члена (например, болезнь Паджета полового члена и мошонки); пинеалому; примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNT);

плазмноклеточную неоплазию; паранеопластические синдромы; интраэпителиальные новообразования; рак предстательной железы (например, аденокарциному предстательной железы); рак прямой кишки; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; рак кожи (например, плоскоклеточный рак (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базальноклеточную карциному (BCC)); рак тонкой кишки (например, рак аппендикса); саркому мягких тканей (например, злокачественную фиброзную гистиоцитому (MFH), липосаркому, злокачественную опухоль периферических нервных оболочек (MPNST), хондросаркому, фибросаркому, миксосаркому); карциному сальных желез; рак тонкой кишки; карциному потовых желез; синовиому; рак яичек (например, семиному, эмбональную карциному яичка); рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы (РТС), медуллярный рак щитовидной железы); рак уретры; рак влагалища; и рак вульвы (например, болезнь Паджета вульвы).

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из аденокистозной карциномы (ACC), острого миелоцитарного лейкоза (AML) (например, например, В-клеточного AML, Т-клеточного AML), хронического миелоцитарного лейкоза (CML) (например, В-клеточного CML, Т-клеточного CML), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы Беркитта, колоректального рака (например, рака толстой кишки, рака прямой кишки, колоректальной аденокарциномы), рака предстательной железы (например, аденокарциномы предстательной железы), рака яичников (например, цистаденокарциномы, эмбриональной карциномы яичника, аденокарциномы яичника) и миелодиспластического синдрома (MDS).

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 входящие в объем настоящего изобретения.

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

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения непролиферативного заболевания. Иллюстративные непролиферативные заболевания включают неврологическое заболевание, аутоиммунное нарушение, иммунодефицитное нарушение, лизосомное заболевание накопления, сердечно-сосудистое состояние, метаболическое нарушение, респираторное состояние, воспалительное заболевание, заболевание почек или инфекционное заболевание.

В определенных вариантах осуществления непролиферативное заболевание представляет собой неврологическое заболевание. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически

приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения неврологического заболевания, нарушения или состояния. Неврологическое заболевание, нарушение или состояние может включать нейродегенеративное заболевание, психическое состояние или скелетно-мышечное заболевание. Неврологическое заболевание может дополнительно включать заболевание экспансии повторов, например, которое может характеризоваться экспансией последовательности нуклеиновой кислоты в геноме. Например, заболевание экспансии повторов включает миотоническую дистрофию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона, заболевание тринуклеотидных повторов или полиглутаминовое нарушение (например, атаксию, синдром ломкой X-хромосомы). В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание включает заболевание экспансии повторов, например, болезнь Хантингтона. Дополнительные неврологические заболевания, нарушения и состояния включают болезнь Альцгеймера, хорею Хантингтона, прионное заболевание (*например*, болезнь Крейтцфельда-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота, куру или скрепи), нарушение умственной отсталости (например, нарушение, вызванное мутацией гена SETD5, например, синдром умственной отсталости и лицевого дисморфизма, нарушение аутистического спектра), болезнь телец Леви, болезнь диффузных телец Леви (DLBD), деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), прогрессирующий бульбарный паралич (PBP), псевдобульбарный паралич, спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA), первичный латеральный склероз, болезнь Пика, первично-прогрессирующую афазию, кортико-базальную деменцию, болезнь Паркинсона, синдром Дауна, множественную системную атрофию, спинальную мышечную атрофию (SMA), прогрессирующую спинобульбарную мышечную атрофию (например, болезнь Кеннеди), постполиомиелитный синдром (PPS), спиноцеребеллярную атаксию, пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию (PANK), дегенеративное заболевание позвоночника/дегенеративные заболевания двигательных нейронов, нарушение верхних двигательных нейронов, нарушение нижних двигательных нейронов, синдром Галлервордена-Шпатца, церебральный инфаркт, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, транзиторный ишемический приступ, Lytigo-bodig (боковой амиотрофический склероз-деменцию при паркинсонизме), Гуам-Паркинсонизм-деменцию, склероз гиппокампа, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Александра, болезнь Аплера, болезнь Краббе, нейроборрелиоз, нейросифилис, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Шильдера, болезнь Баттена, синдром Коккейна, синдром Кирнса-Сейра, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера и другие трансмиссивные губчатые энцефалопатии, наследственный спастический парапарез, синдром Ли, демиелинизирующие заболевания, нейрональные цероидные липофусцинозы, эпилепсию, тремор, депрессию, маниакальный синдром, тревожность и тревожное нарушение, нарушения сна (*например*, нарколепсию, фатальную семейную бессонницу), острые черепно-мозговые травмы (*например*, приступ, черепно-мозговую травму), аутизм,

болезнь Мачадо-Джозефа или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание включает атаксию Фридрейха или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание включает болезнь Хантингтона. В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание включает спинальную мышечную атрофию. Все типы неврологических заболеваний, раскрытые в данном документе или известных в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления непролиферативное заболевание представляет собой аутоиммунное нарушение или иммунодефицитное нарушение. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики 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 Чагаса, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), 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, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, коллагеновый колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, инфекционный колит, недифференцированный колит, интерстициальный цистит, волчанку (например, системную красную волчанку, дискоидную волчанку, синдром лекарственной волчанки, неонатальную волчанку), смешанное заболевание соединительной ткани, кольцевидную склеродермию, рассеянный склероз, миастению гравис, нарколепсию, нейромиотонию, обыкновенную пузырчатку, пернициозную анемию, псориаз, псориатический артрит, полимиозит, первичный билиарный цирроз, рецидивирующий полихондрит, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, васкулит, витилиго, заболевание, вызванное мутацией GATA2 (например, дефицит GATA2; гаплонедостаточность GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопению и микобактериальный комплекс/дендритная клетка, недостаточность моноцитов, В- и NK-лимфоцитов; семейный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз), нейтропению, апластическую анемию и гранулематоз Вегенера. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное или иммунодефицитное нарушение включает хронический кандидоз кожи и слизистых. Все типы аутоиммунных нарушений и иммунодефицитных нарушений, раскрытые в данном документе или известные в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления непролиферативное заболевание

представляет собой сердечно-сосудистое состояние. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения сердечно-сосудистого заболевания, нарушения или состояния. Сердечно-сосудистое заболевание, нарушение или состояние может включать состояние, связанное с сердцем или сосудистой системой, например, артериями, венами или кровью. Иллюстративные сердечно-сосудистые заболевания, нарушения или состояния включают стенокардию, аритмию (предсердную или желудочковую или обе), сердечную недостаточность, атеросклероз, атерому, атеросклероз, гипертрофию сердца, аневризму сердца или сосудов, дисфункцию сердечных миоцитов, обструктивное заболевание сонных артерий, повреждение эндотелия после РТСА (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), гипертензию, включая эссенциальную гипертензию, легочную гипертензию и вторичную гипертензию (реноваскулярную гипертензию, хронический гломерулонефрит), инфаркт миокарда, ишемию миокарда, периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD), реперфузионное повреждение после ишемии мозга, сердца или другого органа или ткани, рестеноз, приступ, тромбоз, транзиторную ишемическую атаку (TIA), окклюзию сосудов, васкулит и вазоконстрикцию. Все типы сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известных в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления непролиферативное заболевание представляет собой метаболическое нарушение. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения метаболического заболевания, нарушения или состояния. Метаболическое заболевание, нарушение или состояние может включать нарушение или состояние, характеризующееся аномальным метаболизмом, например, нарушения, связанные с потреблением пищи и воды, пищеварением, переработкой питательных веществ и удалением отходов. Метаболическое заболевание, нарушение или состояние может включать кислотно-основной дисбаланс, митохондриальное заболевание, синдром изнурения, нарушение малабсорбции, нарушение обмена железа, нарушение обмена кальция, нарушение дефицита репарации ДНК, нарушение метаболизма глюкозы, гиперлактатемию, нарушение кишечной микробиоты. Иллюстративные метаболические состояния включают ожирение, диабет (тип I или тип II), инсулинорезистентность, 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 известных в данной

области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления неопролиферативное заболевание представляет собой респираторное состояние. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения респираторного заболевания, нарушения или состояния. Респираторное заболевание, нарушение или состояние может включать нарушение или состояние, связанное с любой частью дыхательной системы, такой как легкие, альвеолы, трахея, бронхи, носовые ходы или нос. Иллюстративные респираторные заболевания, нарушения или состояния включают астму, аллергию, бронхит, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), рак легких, кислородную токсичность, эмфизему, хронический бронхит и острый респираторный дистресс-синдром. Все типы респираторных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известных в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления неопролиферативное заболевание представляет собой заболевание почек. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения заболевания почек, нарушения или состояния. Заболевание, нарушение или состояние почек может включать заболевание, нарушение или состояние, связанное с любой частью системы образования, хранения и удаления отходов, включая почки, мочеточники, мочевой пузырь, уретру, надпочечники и таз. Иллюстративные заболевания почек включают острую почечную недостаточность, амилоидоз, синдром Альпорта, аденовирусный нефрит, острую лобарную нефронию, тубулярный некроз, гломерулонефрит, камни в почках, инфекции мочевых путей, хроническое заболевание почек, поликистоз почек и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние почек включает ВИЧ-ассоциированную нефропатию или гипертензивную нефропатию. Все типы заболеваний, нарушений или состояний почек, раскрытые в данном документе или известных в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления неопролиферативное заболевание представляет собой инфекционное заболевание. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики 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 Чагаса, колорадскую клещевую лихорадку, холеру, тиф, лямблиоз, пищевые отравления, геморрагическую лихорадку Эбола, дифтерию, лихорадку Денге, гонорею, стрептококковую инфекцию (например, группы А или группы В), гепатит А, гепатит В, гепатит С, простой герпес, анкилостомоз, грипп, инфекцию Эпштейна-Барра, болезнь Кавасаки, куру, проказу, лейшманиоз, корь, свинку, 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 включает цитомегаловирус. Все типы инфекционных заболеваний, нарушений или состояний, раскрытые в данном документе или известных в данной области техники, рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание с гаплонедостаточностью. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения заболевания с гаплонедостаточностью, нарушения или состояния. Заболевание, нарушение или состояние с гаплонедостаточностью может относиться к моногенному заболеванию, при котором аллель гена характеризуется поражением с потерей функции, например, полной потерей функции. В одном варианте осуществления поражение с потерей функции присутствует при аутосомно-доминантной наследственности или возникает в результате спорадического события. В одном варианте осуществления снижение функции генного продукта вследствие измененного аллеля обуславливает фенотип заболевания, несмотря на оставшийся функциональный аллель (т. е. данное заболевание является гаплонедостаточным по отношению к рассматриваемому гену). В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) увеличивает экспрессию локуса гаплонедостаточного гена. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) увеличивает один или оба аллеля в локусе гаплонедостаточного гена. Иллюстративные заболевания, нарушения и состояния с гаплонедостаточностью включают синдром Робинова, кардиомиопатию, мозжечковую атаксию, феохромоцитому, заболевание Шарко-Мари-Тута, невропатию, синдром Такенучи-Косаки, синдром Коффина-Сириса 2, синдром делеции хромосомы 1p35, спиноцеребеллярную атаксию 47, глухоту, судороги, дистонию 9, 1 синдром дефицита GLUT1, 2 синдром дефицита GLUT1, стоматин-дефицитный криогидроцитоз, базальноклеточную карциному, синдром базальноклеточного невуса, медуллобластому, соматические, мальформации головного мозга, макулярную дегенерацию, палочко-колбочковую дистрофию, болезнь Дежерина-Сотта, гипомиелинизирующую невропатию, синдром Русси-Леви, глаукому, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром,

дефицит гормонов гипофиза, эпилептическую энцефалопатию раннего детского возраста, синдром подколенного птеригиума, синдром Ван дер Вуда, синдром Лойса-Дитца, синдром Скрабана-Деардорфа, эритроцитоз, синдром мегаленцефалии-полимикрогирии-полидактилии-гидроцефалии, умственную отсталость, синдром CINCA, семейный холодовой воспалительный синдром 1, наследственный летучий кератит, синдром Макла-Уэльса, синдром Файнгольда 1, острый миелоидный лейкоз, синдром Хейна-Спроула-Джексона, синдром Таттона-Брауна-Рахмана, синдром Шаши-Пена, спастическую параплегию, аутосомно-доминантную, макрофтальмию, колобоматозную, с микрокорнеа, голопрозэнцефалию, шизэнцефалию, рак эндометрия, семейный рак толстой кишки, наследственное неполипозное заболевание, нарушение интеллектуального развития с дисморфическими чертами лица и поведенческими аномалиями, синдром гиперстимуляции яичников, шизофрению, синдром Диаса-Логана, преждевременную недостаточность яичников, дистонию, ДОФА-зависимую, обусловленную дефицитом сепиаптеринредуктазы, синдром Бека-Фарнера, синдром делеции хромосомы 2p12-p11.2, нейропатию, спастическую параплегию, семейную миоклоническую болезнь взрослых, колоректальный рак, гипотиреоз, синдром Каллера-Джонса, голопрозэнцефалию, миелокатексис, синдром WHIM, синдром Мовата-Уилсона, умственную отсталость, нарушение интеллектуального развития, нарушение аутистического спектра, эпилепсию, эпилептическую энцефалопатию, синдром Драве, мигрень, нарушение умственной отсталости (например, нарушение, вызванное мутацией гена SETD5, например, синдром умственной отсталости с лицевым дисморфизмом, нарушение аутистического спектра), нарушение, вызванное мутацией GATA2 (например, дефицит GATA2; гаплонедостаточность GATA2; синдром Эмбергера; моноцитопению и микобактериальный комплекс/дендритная клетка, недостаточность моноцитов, В- и NK-лимфоцитов; семейный миелодиспластический синдром; острый миелоидный лейкоз; хронический миеломоноцитарный лейкоз) и фебрильные судороги.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние является аутосомно-рецессивным заболеванием, например, с остаточной функцией. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения аутосомного заболевания, нарушения или состояния. Аутосомно-рецессивное заболевание с остаточной функцией может относиться к моногенному заболеванию либо с гомозиготной рецессивной, либо с комбинированной гетерозиготной наследуемостью. Эти заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью генных продуктов (например, уровень генных продуктов более 0%). В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) может повышать экспрессию 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, хлориодермию,

синдром ломкой X-хромосомы, ахроматопсию 3, синдром Херлера, гемофилию В, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезнь Гоше, связанный с X-хромосомой ретиносхизис, синдром Вискотта-Олдрича, мукополисахаридоз (Sanfilippo В), дефицит DDC, дистрофический буллезный эпидермолиз, болезнь Фабри, метахроматическую лейкодистрофию и одонтохондродисплазию.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние является аутосомно-доминантным заболеванием. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения аутосомно-доминантного заболевания, нарушения или состояния. Аутосомно-доминантное заболевание может относиться к моногенному заболеванию, при котором мутировавший ген является доминантным геном. Эти заболевания также могут характеризоваться недостаточной активностью генных продуктов (например, уровень генных продуктов более 0%). В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) может повышать экспрессию мишени (например, гена), связанной с аутосомно-доминантным заболеванием. Иллюстративные аутосомно-доминантные заболевания включают болезнь Хантингтона, ахондроплазию, дефицит антитромбина III, болезнь Жильбера, синдром Элерса-Данлоса, наследственную геморрагическую телеангиэктазию, полипоз кишечника, наследственный эллиптоз, наследственный сфероцитоз, мраморную болезнь костей, синдром Марфана, дефицит белка С, синдром Тричера-Коллинза, болезнь фон Виллебранда, туберозный склероз, несовершенный остеогенез, поликистозную болезнь почек, нейрофиброматоз и идиопатический гипопаратиреоз.

В определенных вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние является нарушением активации паралога. В определенных вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль, или композиции, содержащие такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, применяют для профилактики или лечения заболевания, нарушения или состояния активации паралога. нарушение активации паралога может включать гомозиготную мутацию генетического локуса, приводящую к потере функции для генного продукта. При этих нарушениях может существовать отдельный генетический локус, кодирующий белок со сверхфункцией (например, развивающийся паралог), который в других случаях экспрессируется недостаточно, чтобы компенсировать мутировавший ген. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) активирует ген, связанный с нарушением активации паралога (например, ген паралога).

Клетка, описанная в данном документе, может быть аномальной клеткой. Клетка может быть *in vitro* или *in vivo*. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой пролиферативную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой раковую клетку. В определенных вариантах осуществления

клетка представляет собой непролиферативную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой кровяную клетку. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой лимфоцит. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой доброкачественную неопластическую клетку. 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 нейронную 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, человека).

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает улучшенной клеточной проницаемостью по сравнению с эталонным соединением, например, в стандартном анализе для измерения клеточной проницаемости. Проницаемость клеток может быть исследована, например, с помощью стандартного анализа, проводимого либо в клетках Мадин-Дарби почек собак (MDCK), экспрессирующих белок резистентности рака молочной железы (BCRP), либо в субклоне клеток MDCKII, экспрессирующих белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1); см., например, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) и *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется измерением клеточной проницаемости (Papp)  $< 2 \times 10^{-6}$  см с<sup>-1</sup>. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется измерением клеточной проницаемости (Papp) от 2 до  $6 \times 10^{-6}$  см с<sup>-1</sup>. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется измерением клеточной проницаемости (Papp) Papp более  $6 \times 10^{-6}$  см с<sup>-1</sup>. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется клеточной проницаемостью более 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, например, по сравнению с эталонным соединением.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или

его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет сниженный отток клеток, например, по сравнению с эталонным соединением, например, в стандартном анализе для измерения оттока клеток. Отток клеток может быть исследован, например, с помощью стандартного анализа, проводимого либо в клетках Мадин-Дарби почек собак (MDCK), экспрессирующих белок резистентности рака молочной железы (BCRP), либо в субклоне клеток MDCKII, экспрессирующих белок множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1); см., например, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) и *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом оттока клеток менее 1,5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом оттока клеток от 1,5 до 5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом оттока клеток более 5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом оттока клеток менее 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, например, по сравнению с эталонным соединением.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, модулирует экспрессию белка-мишени (например, НТТ или МУВ) в эталонной клетке или образце. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, повышает экспрессию белка-мишени (например, НТТ или МУВ) в эталонной клетке или образце. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, снижает экспрессию белка-мишени (например, НТТ или МУВ) в эталонной клетке или образце. Влияние иллюстративного соединения по формуле (I), (II) или (III) на избытке белка может быть измерено с помощью стандартного анализа для измерения избытка белка, например, системы HiBit-анализа (Promega). В этом анализе процент ответа для каждой соответствующей клеточной линии может быть рассчитан для каждой концентрации соединения следующим образом:  $\% \text{ ответа} = 100 * (S - PC) / (NC - PC)$ . Для нормализованного ответа при каждой концентрации четырехпараметрическая логистическая регрессия может соответствовать данным, и ответ может быть интерполирован на 50%-ное значение для определения концентрации для избытка белка на 50% (IC<sub>50</sub>) по сравнению с необработанным контролем. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически

приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется реакцией избытка белка менее 100 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется реакцией избытка белка от 100 до 1000 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется реакцией избытка белка более 1000 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется реакцией избытка белка более 10 мкМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, модулирует избыток белка-мишени приблизительно на 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, например, по сравнению с эталонным соединением.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, модулирует жизнеспособность клеток-мишеней в субъекте или образце. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, повышает жизнеспособность клеток-мишеней в субъекте или образце. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, снижает жизнеспособность клетки-мишени в субъекте или образце. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, не влияет на жизнеспособность клеток (например, не является токсичным) в субъекте или образце. Влияние иллюстративного соединения по формуле (I), (II) или (III) на жизнеспособность клеток может быть измерено с помощью стандартного анализа для измерения клеточной токсичности, например, анализа Cell Titer Glo 2.0 либо на клетках K562 (хронический миелогенный лейкоз человека), либо на клетках SH-SY5Y (нейробластома человека). Концентрация, при которой измеряется жизнеспособность клеток, может зависеть от конкретного используемого анализа. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, переносится клеткой-мишенью в концентрации менее 100 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, переносится клеткой-мишенью в концентрации от 100 до 1000 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, переносится клеткой-мишенью в концентрации более 1000 нМ. В одном варианте осуществления соединения по формуле

(I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, переносится клеткой-мишенью в концентрации более 10 мкМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает улучшенной проницаемостью головного мозга по сравнению с эталонным соединением, например, в стандартном анализе для измерения проницаемостью головного мозга. Проницаемость головного мозга может быть измерена, например, путем определения коэффициента несвязанного разделения ( $K_{ru}$ ) головного мозга. В таком анализе коэффициент несвязанного разделения головного мозга ( $K_{p, u, \text{головного мозга}}$ ) может быть определен как отношение концентрации несвязанного соединения в головном мозге к концентрации несвязанного вещества в плазме. Он рассчитывается с помощью

$$\text{следующего уравнения: } K_{p, u, \text{brain}} = \frac{f_{u, \text{brain}} \times C_{\text{brain}}}{f_{u, \text{plasma}} \times C_{\text{plasma}}}$$

$C_{\text{головного мозга}}$  и  $C_{\text{плазмы}}$  представляют собой суммарные концентрации в головном мозге и плазме, соответственно. В этом анализе  $f_{u, \text{головного мозга}}$  и  $f_{u, \text{плазмы}}$  могут быть несвязанной фракцией соединения в головном мозге и плазме, соответственно. Как  $f_{u, \text{головного мозга}}$ , так и  $f_{u, \text{плазмы}}$  могут быть определены *in vitro* с помощью равновесного диализа. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_r$  более 5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_r$  от 1 до 5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_r$  от 0,2 до 1. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_r$  менее 0,2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_{ru}$  более 2,5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_{ru}$  от 0,5 до 2,5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_{ru}$  от 0,1 до 0,5. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется значением  $K_{ru}$  менее 0,1. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как

описано в данном документе, характеризуется проницаемостью головного мозга более чем 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, например, по сравнению с эталонным соединением.

В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет селективность в отношении одной последовательности целевой нуклеиновой кислоты, например, последовательности транскрипта пре-мРНК или выпуклости, по сравнению с другой последовательностью целевой нуклеиновой кислоты, например, последовательностью транскрипта пре-мРНК или выпуклостью. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет селективность в отношении НТТ, например, связанной с НТТ последовательности нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет селективность в отношении SMN2, например, связанной с SMN2 последовательности нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет селективность в отношении мишени С, например, связанной с мишенью С последовательности нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, проявляет селективность в отношении МУВ, например, связанной с МУВ последовательности нуклеиновой кислоты. Селективность к одной целевой последовательности нуклеиновой кислоты по отношению к другой может быть измерена с помощью любого количества способов, известных в данной области техники. В одном варианте осуществления селективность может быть измерена путем определения отношения полученных значений кПЦР (например, как описано в данном документе) для одной целевой последовательности нуклеиновой кислоты к другой. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для одной целевой последовательности нуклеиновой кислоты по сравнению с другой. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для НТТ по сравнению с другой целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для SMN2 по сравнению с другой. В одном варианте

осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для МУВ по сравнению с другой целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для последовательности мишени С по сравнению с другой. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для НТТ по сравнению с МУВ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для МУВ по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для НТТ по сравнению с SMN2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для SMN2 по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, характеризуется коэффициентом селективности более 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 или 100 для SMN2 по сравнению с МУВ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении НТТ по сравнению с МУВ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении МУВ по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении НТТ по сравнению с МУВ. В одном варианте

осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении МУВ по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении НТТ по сравнению с SMN2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении SMN2 по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении НТТ по сравнению с SMN2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении SMN2 по сравнению с НТТ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении МУВ по сравнению с SMN2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 3 раз большей селективностью в отношении SMN2 по сравнению с МУВ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении МУВ по сравнению с SMN2. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает в 10 раз большей селективностью в отношении SMN2 по сравнению с МУВ. В одном варианте осуществления соединения по формуле (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль, например, как описано в данном документе, обладает селективностью в отношении одной целевой последовательности нуклеиновой кислоты, которая составляет более 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, например, по сравнению со второй последовательностью нуклеиновой кислоты.

В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают дополнительную стадию введения одного или более дополнительных фармацевтических средств в комбинации с соединением по формуле (I), (II) или (III), 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, антидиабетические средства, противовоспалительные средства,

иммунодепрессанты и обезболивающие средства. Дополнительный(ые) фармацевтический(ие) средство(а) может(гут) синергически усиливать модуляцию сплайсинга, вызванную соединениями по настоящему изобретению или композициями по настоящему изобретению в биологическом образце или субъекте. Таким образом, комбинация соединений по настоящему изобретению или композиций и дополнительного(ых) фармацевтического(их) средства(средств) может быть применима, например, для лечения рака или другого заболевания, нарушения или состояния, устойчивого к лечению с использованием дополнительного(ых) фармацевтического(их) средства(средств) без применения соединений по настоящему изобретению или композиций.

#### Примеры

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

Соединения, представленные в данном документе, можно получить из легко доступных исходных материалов с использованием модификации конкретных протоколов синтеза, изложенных ниже, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Будет отмечено, что если указаны типичные или предпочтительные условия процесса (*т. е.* температура реакции, время, мольные отношения реагентов, растворителей, давлений и *т. п.*), также можно применять и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистами в данной области техники с помощью рутинных процедур оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, обычные защитные группы могут быть необходимы для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной группы для конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы и их введение и удаление описаны в Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 и цитируемых там ссылках.

Реакционные смеси могут быть очищены или проанализированы с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) (*например*,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная (ИК) спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия (МС) или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

**Протонный ЯМР:** спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировали в растворе  $\text{CDCl}_3$  в пробирках

с наружный диаметром 5 мм (Wildmad) при 24°C и собирали на BRUKER AVANCE NEO 400 при 400 МГц для  $^1\text{H}$ . Химические сдвиги ( $\delta$ ) сообщали по отношению к тетраметилсилану (TMS=0,00 ч./млн.) и выражали в ч./млн.

**ЖХ/МС:** Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ/МС) проводили на Shimadzu-2020EV с использованием колонки: Shim-pack XR-ODS (C18,  $\text{Ø}4,6 \times 50$  мм, 3 мкм, 120 Å, 40 °C), работающей в режиме ионизации ИЭР(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=0,05% ТФУ в воде или  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; или на Shimadzu-2020EV с использованием колонки: Poroshell HPH-C18 (C18,  $\text{Ø}4,6 \times 50$  мм, 3 мкм, 120 Å, 40°C), работающей в режиме ионизации ИЭР(+); скорость потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза А: вода/5 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , Подвижная фаза В:  $\text{CH}_3\text{CN}$ .)

**Аналитическая хиральная ВЭЖХ:** Аналитическую хиральную ВЭЖХ проводили на Agilent 1260 с использованием колонки: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 или CHIRALPAK OJ-3 со скоростью потока=1,2 мл/мин. Подвижная фаза=МТВЕ(DEА):EtOH=50:50).

**Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ :** очистку с помощью преп.-ВЭЖХ проводили с использованием одного из следующих условий ВЭЖХ:

Условие 1: Shimadzu, колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30Å-150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 3 В до 3 В за 2 мин; градиент 2: от 5% В до 35% В за 6 мин; градиент 3: от 3 В до 33 В за 6 мин; градиент 4: от 5% В вплоть до 45% за 6 мин; градиент 5: от 3% В до 23% В за 6 мин; градиент 6: от 10% В до 60% В за 8 мин; градиент 7: от 5 В до 45 В за 10 мин; градиент 8: от 10% В вплоть до 47% В за 10 мин; градиент 9: от 10% В вплоть до 50% В за 8 мин; градиент 9: от 5% В до 35% В за 8 мин; градиент 10: от 10% В до 48% В за 10 мин; градиент 11: от 20% В до 52% В за 8 мин; градиент 12: от 20% В до 50% В за 6 мин; градиент 13: от 20% В до 43% В за 8 мин; градиент 14: от 15% В до 45% В за 8 мин; градиент 14: от 10% В до 55% В за 8 мин; градиент 15: от 5% В до 38% В за 10 мин; градиент 16: от 10% В до 35% В за 8 мин; градиент 17: от 5% В до 42% В за 8 мин; градиент 18: от 5% В до 30% В за 8 мин; градиент 18: от 5% В до 40% В за 8 мин; градиент 19: от 5% В до 45% В за 8 мин; градиент 21: от 5% В до 37% В за 8 мин; градиент 22: от 5% В до 65% В за 8 мин; градиент 23: от 10% В до 48%В за 6 мин.

Условие 2: Колонка: колонка Xselect CSH OBD 30\*150 мм 5 мкм, п; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент 1: от 10 В до 55 В за 8 мин; градиент 2: от 5 В до 50 В за 8 мин; градиент 3: от 10 В до 60 В за 10 мин; градиент 4: от 10 В до 40 В за 8 мин; градиент 5: от 5 В до 65 В за 8 мин; градиент 6: от 3% В до 63% В за 6 мин; градиент 7: от 10% В до 52% В за 8 мин; градиент 8: от 5% В до 37% В за 8 мин; градиент 9: от 10% В до 38% В за 8 мин; градиент 10: от 3% В до 75% В за 8 мин; градиент 11: от 10% В до 42% В за 8 мин; градиент 12: от 15% В до 40% В за 10 мин; градиент 13: от 10% В до 60% В за 8 мин; градиент 14: от 5% В до 35% В за 8 мин.

Условие 3: Колонка: EP-C18M 10 мкм 120А; подвижная фаза А: вода (1 ммоль/л

HCl); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В за 35 мин.

Условие 4: Колонка: Poroshell HPH-C18, 3,0\*50 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода (5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 1,2 мл/мин; градиент 1: от 10% В до 95% В за 1,2 мин, выдерживание 0,5 мин.

Условие 5: Колонка: X Select CSH OBD 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент 1: от 3% фазы В вплоть до 18% за 6 мин.

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

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

Условие 8: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент 1: от 5% В до 35% В за 10; градиент 1: от 5% В до 35% В за 8 мин; градиент 2: от 25% В до 85% В за 8 мин.

Условие 9: Колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин, градиент 1: от 10% В до 70% В за 8 мин; градиент 2: от 15% В до 55% В за 8 мин; градиент 3: от 5% В до 65% В за 8 мин; градиент 3: от 5% В до 45% В за 8 мин; градиент 4: от 15% В до 45% В за 10 мин.

Условие 10: Колонка: SunFire Prep 19\*150 мм, 10 нМ; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>4</sub> OH); подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент 1: от 35% В до 55% В за 7 мин; градиент 2: от 30% В до 50% В за 7 мин; градиент 3: от 10% В до 20% В за 7 мин.

Условие 11: Колонка: XBridge Prep OBD 19×150 мм, 8 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; градиент 1: от 30% В до 70% В за 8 мин; градиент 2: от 10% В до 60% В за 8 мин; градиент 3: от 27% В до 52% В за 8 мин.

Условие 12: Колонка: Welch Ultimate XB-C18 50\* 250 мм 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% ТФУ), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 90 мл/мин; градиент 1: от 11% В до 46% В за 12 мин; градиент 2: от 2% В до 30% В за 14 мин; градиент 3: от 30% В до 30% В за 3 мин; градиент 4: от 15% В до 60% В за 12 мин.

**Препаративная хиральная ВЭЖХ:** очистку с помощью хиральной ВЭЖХ проводили на Gilson-GX 281 с использованием колонки: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 или CHIRALPAK OJ-3.

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

Условие 2: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 3\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза

A: 0,1% 2 M NH<sub>3</sub> в метаноле, подвижная фаза B: IPA: ДХМ (2:1); скорость потока: 35 мл/мин; градиент 1: от 50% B до 50% B за 18 мин.

**Обращенно-фазная флэш-хроматография:** очистку с помощью обращенно-фазной флэш-хроматографии проводили с использованием одного из следующих условий:

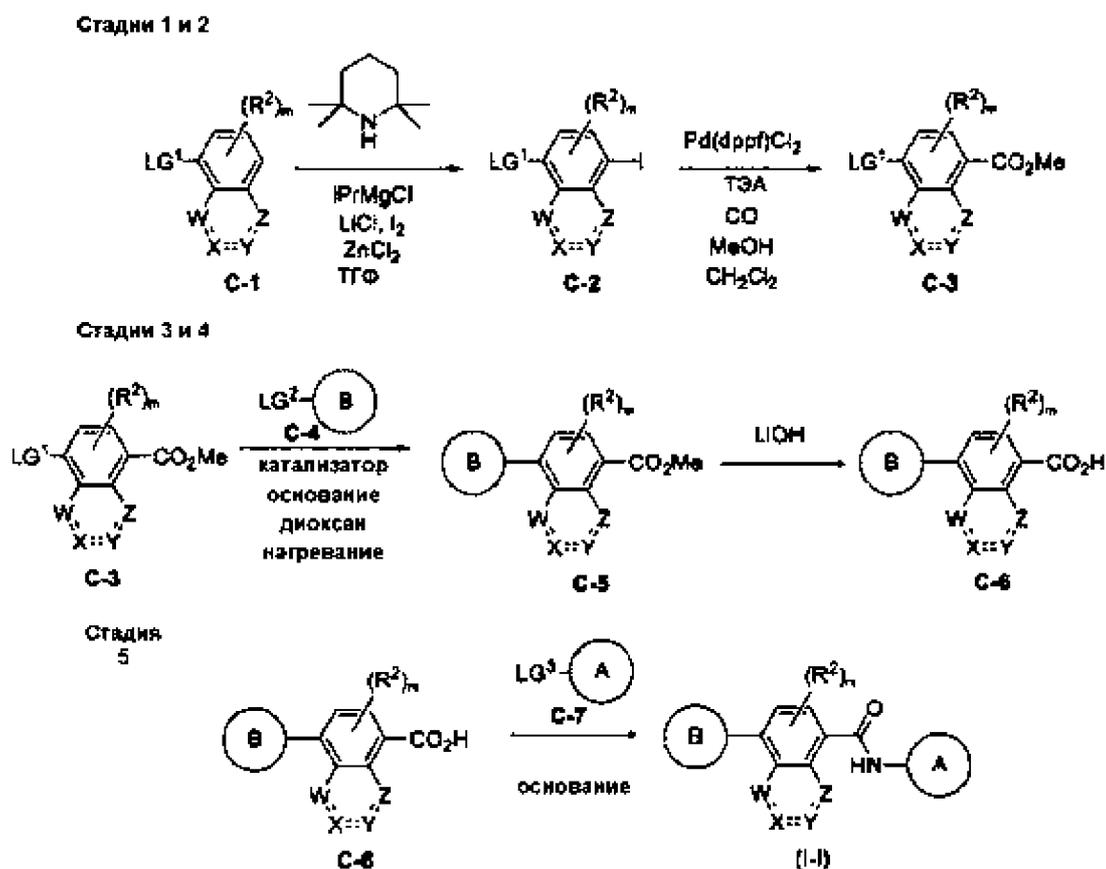
Условие 1: Колонка, C18; Подвижная фаза: MeOH в воде; Градиент 1, от 10% до 50% за 10 мин; Детектор, УФ 254 нм.

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

#### Общие схемы синтеза

Соединения настоящего изобретения могут быть получены с использованием протокола синтеза, проиллюстрированного в иллюстративных схемах (схемы А и В), приведенных ниже.

#### Схема А:



**Схема А1.** Иллюстративный способ получения соединения по формуле (I); где А, В, W, X, Y, Z, R<sup>2</sup> и m таковы, как определено в данном документе; и каждый из LG<sup>1</sup>, LG<sup>2</sup> и LG<sup>3</sup> независимо водород или представляет собой водород или уходящую группу (например, галоген, -B(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>).

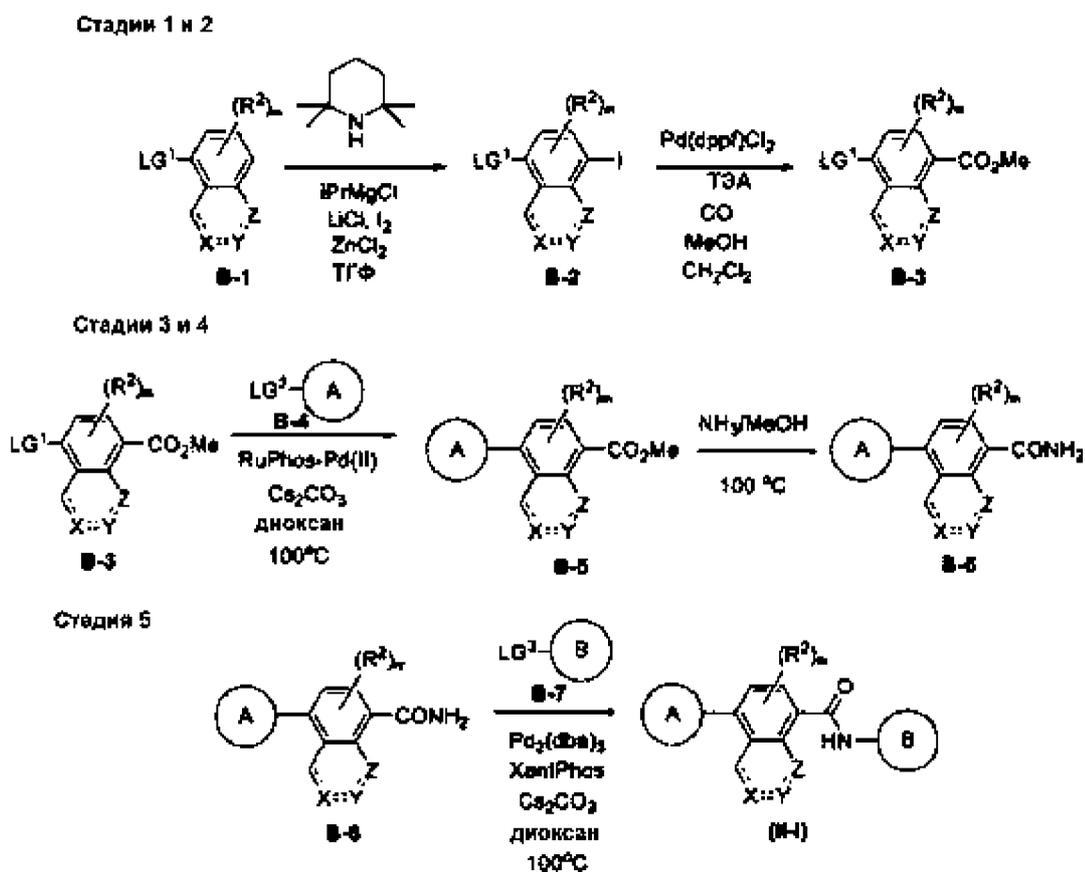
Иллюстративный способ получения соединения, описанного в данном документе, например, соединения по формуле (I-I), представлен на схеме А1. На стадии 1 C-2 получали путем обработки C-1 смесью 2,2,6,6-тетрамилпиперидина, изопропилмагния

хлорида ( $i\text{PrMgCl}$ ), хлорида лития ( $\text{LiCl}$ ), йода ( $\text{I}_2$ ) и хлорида цинка ( $\text{ZnCl}_2$ ) в тетрагидрофуране (ТГФ) или подобной комбинацией реагентов или растворителя. На стадии 2 С-3 получали путем инкубирования С-2 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладием (II) дихлоридом ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ), монооксидом углерода ( $\text{CO}$ ) и триэтиламино (ТЕА) в смеси метанола ( $\text{MeOH}$ ) и дихлорметана ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) или подобной смесью растворителей. Можно также использовать катализаторы, альтернативные  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ , такие как подходящий палладиевый катализатор, и/или использовать альтернативные реагенты, достаточные для получения С-3.

На стадии 3, С-5 получали путем инкубирования С-3 с помощью С-4 в присутствии катализатора, такого как рутениевый, палладиевый или медный катализатор (например,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , XPhos-Pd(II)-G2, XPhos-Pd(II)-G3,  $^t\text{BuBrettphos-Pd(II)-G3}$ , RuPhos-Pd(II), RuPhos-Pd(II)-G2, RuPhos-Pd(II)-G3 или  $\text{CuI}$  или подобный реагент), и основания (например,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или подобный реагент). Реакцию можно проводить в диоксане или подобном растворителе, при  $80^\circ\text{C}$ ,  $100^\circ\text{C}$  или температуре, достаточной для получения С-5. С-5 затем преобразовывали в С-6 путем обработки гидроксидом лития при температуре, достаточной для получения С-6.

С-6 и С-7 соединяли с получением соединения по формуле (I-I) на стадии 5. Эту реакцию сочетания можно проводить в присутствии основания (например,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DIEA, N-метилимидазола или подходящей альтернативы). Реакция может быть проведена в диметилформамиде или подобном растворителе, при температуре, достаточной для получения соединения по формуле (I-I). Каждый исходный материал и/или промежуточное соединение на схеме A1 может быть защищен и могут быть сняты защитные группы с помощью стандартных способов защиты групп. Кроме того, очистка и определение характеристик каждого промежуточного соединения, а также конечного соединения по формуле (I) могут быть получены по любой приемлемой методике.

**Схема В1:**



**Схема В1.** Иллюстративный способ получения соединения по формуле (I); где А, В, X, Y, Z, R<sup>2</sup> и m таковы, как определено в данном документе; и каждый из LG<sup>1</sup>, LG<sup>2</sup> и LG<sup>3</sup> независимо представляет собой уходящую группу (например, галоген, -B(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>).

Иллюстративный способ получения соединения, описанного в данном документе, например, соединения по формуле (I-I), представлен на схеме В1. На стадии 1 В-2 получали путем обработки В-1 смесью 2,2,6,6-тетраметилпиперидина, изопропилмагния хлорида (iPrMgCl), хлорида лития (LiCl), йода (I<sub>2</sub>) и хлорида цинка (ZnCl<sub>2</sub>) в тетрагидрофуране (ТГФ) или подобной комбинацией реагентов или растворителя. На стадии 2 В-3 получали путем инкубирования В-2 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладием (II) дихлоридом (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), монооксидом углерода (CO) и триэтиламино (ТЕА) в смеси метанола (MeOH) и дихлорметана (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) или подобной смесью растворителей. Можно также использовать катализаторы, альтернативные Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, такие как подходящий палладиевый катализатор, и/или использовать альтернативные реагенты, достаточные для получения В-3.

На стадии 3 В-5 получали путем инкубирования В-3 с помощью В-4 в присутствии RuPhos-Pd(II) (например, RuPhos-Pd(II)-G2 или RuPhos-Pd(II)-G3) и карбоната цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) или подобного реагента. Стадию 3 можно также проводить с использованием катализатора, альтернативного RuPhos-Pd(II), такого как другой рутениевый катализатор. Реакцию можно проводить в диоксане или подобном растворителе, при 100°C или температуре, достаточной для получения В-5. В-5 затем преобразовывали в В-6 путем

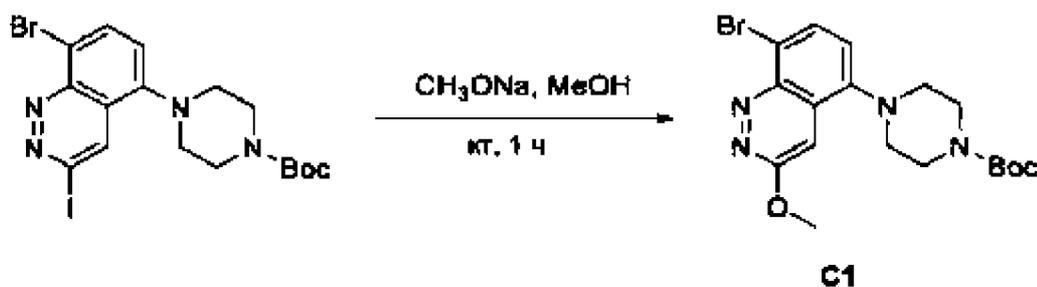
обработки смесью аммиака и метанола при 100°C или температуре, достаточной для получения В-6.

В-6 и В-7 соединяли с получением соединения по формуле (I-I) на стадии 5. Эту реакцию сочетания можно проводить в присутствии трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , XantPhos и карбоната цезия или подходящей альтернативы. Стадия 5 также может быть проведена с использованием катализатора, альтернативного  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , такого как другой палладиевый катализатор, и/или лиганда, альтернативного XantPhos (например, другого фосфинового лиганда). Реакция может быть проведена в диоксане или подобном растворителе, при 100°C или температуре, достаточной для получения соединения по формуле (I-I). Каждый исходный материал и/или промежуточное соединение на схеме В может быть защищен и могут быть сняты защитные группы с помощью стандартных способов защиты групп. Кроме того, очистка и определение характеристик каждого промежуточного соединения, а также конечного соединения по формуле (I) могут быть получены по любой приемлемой методике.

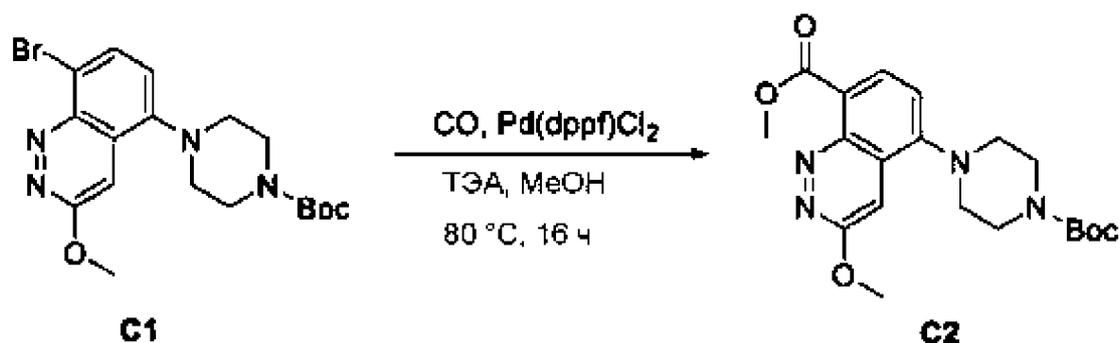
Иллюстративные протоколы синтеза соединений, представленных в таблице 1, например, соединений 1-160, показанных в примерах 1-56, можно найти в WO 2021/174164. Иллюстративные протоколы синтеза соединений, представленных в таблице 3, например, соединений 575-681, можно найти в WO 2021/174174. Каждая из вышеприведенных ссылок в полном объеме включена посредством ссылки.

### Пример 57. Синтез соединения 183

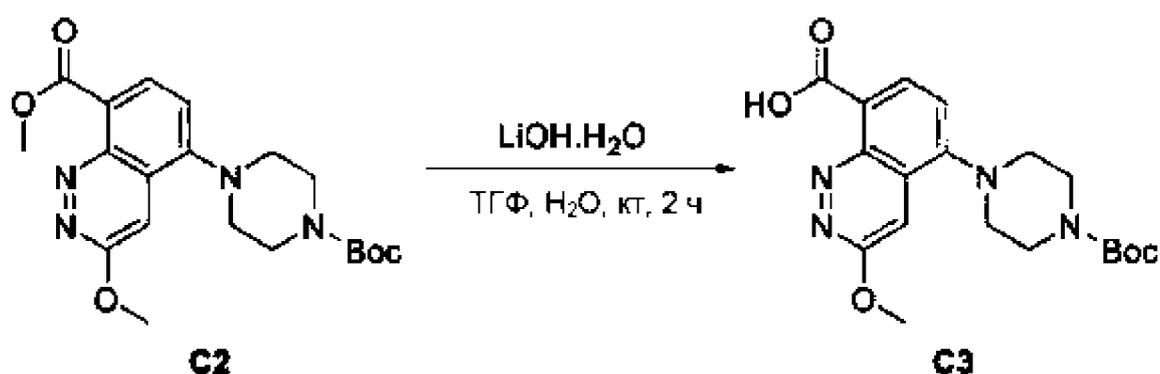
#### Синтез промежуточного соединения С1



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,462 ммоль, 1,0 эквив. 80%) в ДМФА (4,8 мл) по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (166,5 мг, 0,924 ммоль, 2,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил 4-(8-бром-3-метоксициннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 72%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ):

423,2 [M+H]<sup>+</sup>.**Синтез промежуточного соединения С2**

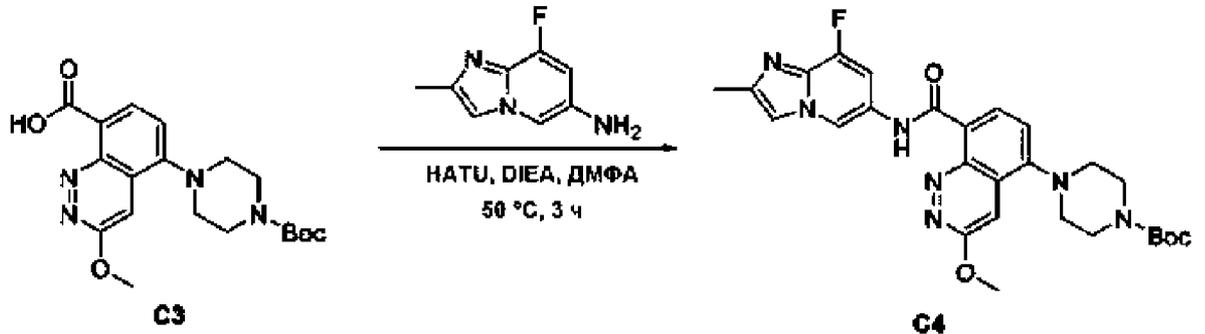
К раствору трет-бутил 4-(8-бром-3-метоксииндолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,331 ммоль, 1,0 эквив.) в метаноле (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,2 мг, 0,033 ммоль, 0,1 эквив.) в резервуаре высокого давления. Смесь продували азотом в течение 1 мин, а затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали для удаления остаточных твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метоксииндолин-8-карбоксилата (50 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):403,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез промежуточного соединения С3**

К перемешиваемой смеси метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метоксииндолин-8-карбоксилата (50 мг, 0,124 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (1 мл) и воды (1 мл) добавляли гидрат лития (41,7 мг, 0,992 ммоль, 8,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С, затем концентрировали в вакууме и разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь подкисляли до рН 6 с помощью концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат

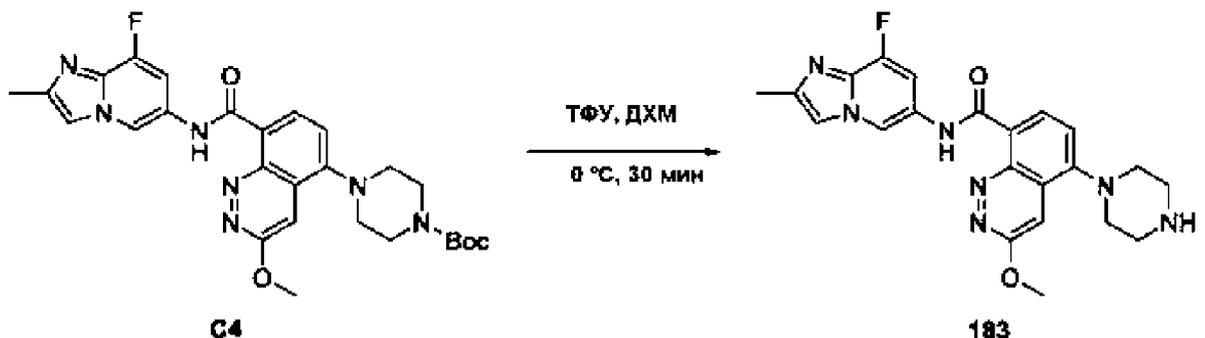
концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метоксииннолин-8-карбоновой кислоты (40 мг, 83%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 389,0[M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения С4



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-метоксииннолин-8-карбоновой кислоты (40 мг, 0,103 ммоль, 1,0 эквив.) и HATU (70,5 мг, 0,185 ммоль, 1,8 эквив.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (39,9 мг, 0,309 ммоль, 3,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (34,0 мг, 0,206 ммоль, 2,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксииннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 36%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 536,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 183

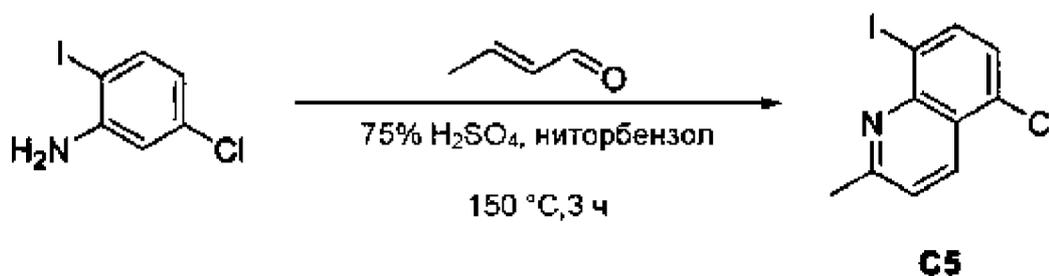


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксииннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (25 мг, 0,047 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,3 мг) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие

1, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (5,1 мг, 25%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 436,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,95 (с, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,09-3,02 (м, 4H), 3,02-2,96 (м, 4H), 2,36 (с, 3H).

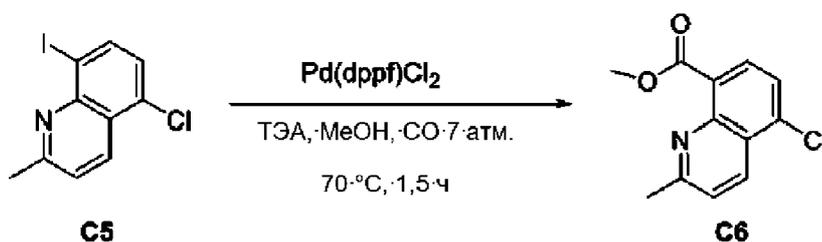
### Пример 58. Синтез соединения 162

#### Синтез промежуточного соединения C5



К перемешиваемой смеси 5-хлор-2-иодоанилина (10,0 г, 39,4 ммоль, 1,0 эквив.), кротональдегида (3,3 г, 47,3 ммоль, 1,2 эквив.) и нитробензола (4 мл) добавляли 75% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 150 °С в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл), подщелачивали до pH 7 насыщенным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1× 50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (5:1) с получением 5-хлор-8-иодо-2-метилхинолина (2 г, 17%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 304  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 2,76 (с, 3H).

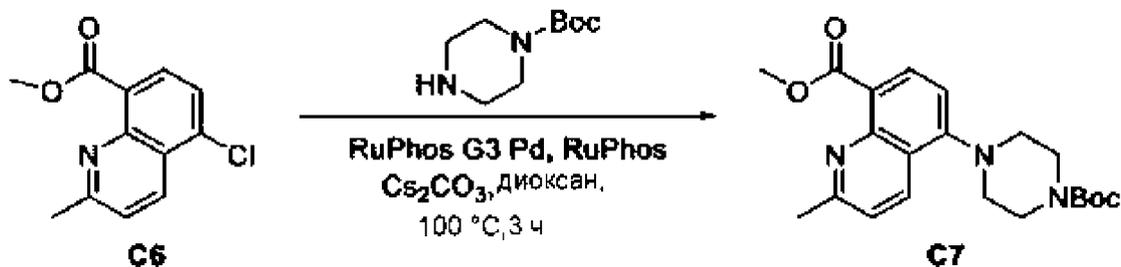
#### Синтез промежуточного соединения C6



К перемешиваемой смеси 5-хлор-8-иодо-2-метилхинолина (2 г, 6,5 ммоль, 1,0 эквив.), метанол (20 мл) и ТЕА (2,0 г, 19,7 ммоль, 3,0 эквив.) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (480 мг, 0,6 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 70 °С в атмосфере СО, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (3:1) с получением метил 5-хлор-2-метилхинолин-8-карбоксилата (1,3 г, 84%) в виде твердого

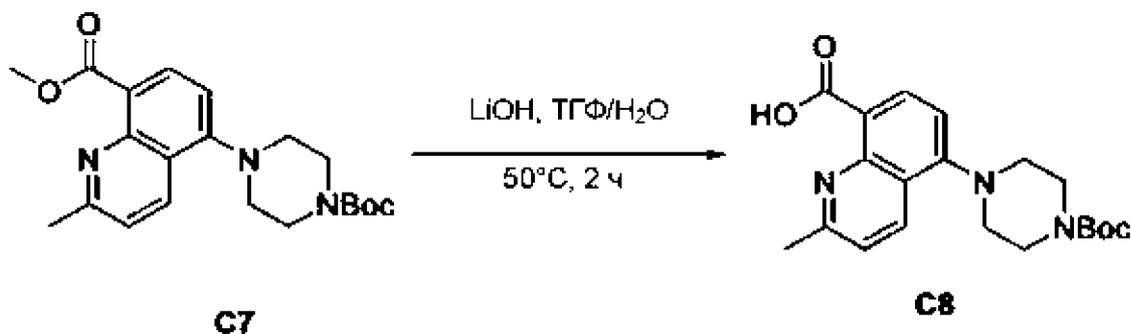
вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 236  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).

#### Синтез промежуточного соединения C7



Смесь метил 5-хлор-2-метилхинолин-8-карбоксилата (300 мг, 1,2 ммоль, 1,0 эквив.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (474,1 мг, 2,5 ммоль, 2 эквив.),  $Cs_2CO_3$  (1244,2 мг, 3,8 ммоль, 3 эквив.), RuPhos (118,8 мг, 0,2 ммоль, 0,2 эквив.), RuPhos Pd G3 (0,1 эквив.) и диоксана (3 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилхинолин-8-карбоксилата в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 386  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,61 (с, 4H), 3,02 (с, 4H), 2,64 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

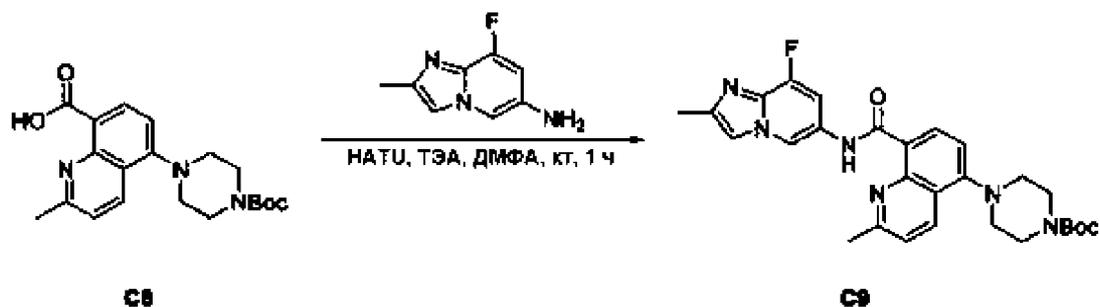
#### Синтез промежуточного соединения C8



К перемешиваемой смеси метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилхинолин-8-карбоксилата (350 мг, 0,9 ммоль, 1,0 эквив.) и  $LiOH \cdot H_2O$  (152,4 мг, 3,6 ммоль, 4 эквив.) добавляли ТГФ (4 мл) и воду (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °C, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл), подкисляли до pH 6 с помощью 1 н. HCl (водн.) и экстрагировали

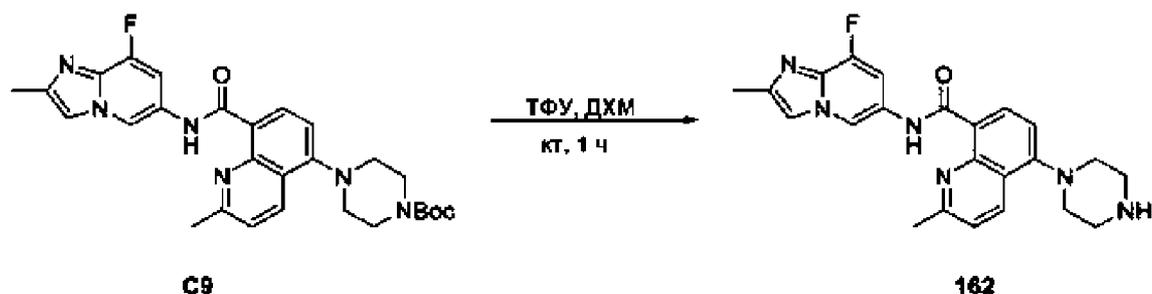
этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилхинолин-8-карбоновой кислоты (320 мг, 95%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, m/z): 372 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=5,5 Гц, 4H), 3,12 (т, J=4,9 Гц, 4H), 2,80 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

#### Синтез промежуточного соединения С9



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метилхинолин-8-карбоновой кислоты (80 мг, 0,2 ммоль, 1,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (39,1 мг, 0,2 ммоль, 1,1 эквив.) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (122,8 мг, 0,3 ммоль, 1,5 эквив.) и ТЭА (65,3 мг, 0,6 ммоль, 3 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем гасили водой (5 мл) при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 63%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, m/z): 519 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 162

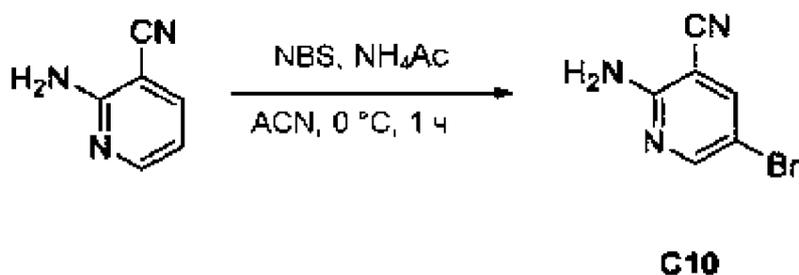


К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,1 ммоль, 1,0

эквив.) в ДХМ (0,8 мл) добавляли ТФУ (0,16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-5-(пиперазин-1-ил)хинолин-8-карбоксамида, трифторуксусной кислоты (35,8 мг, 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 419 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,85 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,63 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,61 (дд, J=18,0, 10,3 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,44 (с, 4H), 3,33 (с, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

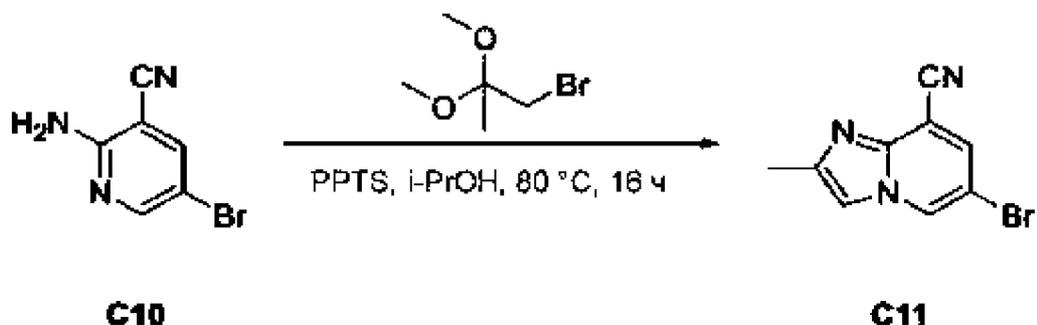
### Пример 59. Синтез соединения 167

#### Синтез промежуточного соединения C10



К перемешиваемому раствору 2-аминопиридин-3-карбонитрила (5 г, 41,97 ммоль, 1,0 эквив.) в ацетонитриле (50 мл) добавляли ацетат аммония (0,3 г, 4,15 ммоль, 0,1 эквив.) и NBS (8,2 г, 46,16 ммоль, 1,1 эквив.) при 0 °С в атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением 2-амино-5-бромпиридин-3-карбонитрила (7,2 г, 87%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 198 [M+H]<sup>+</sup>.

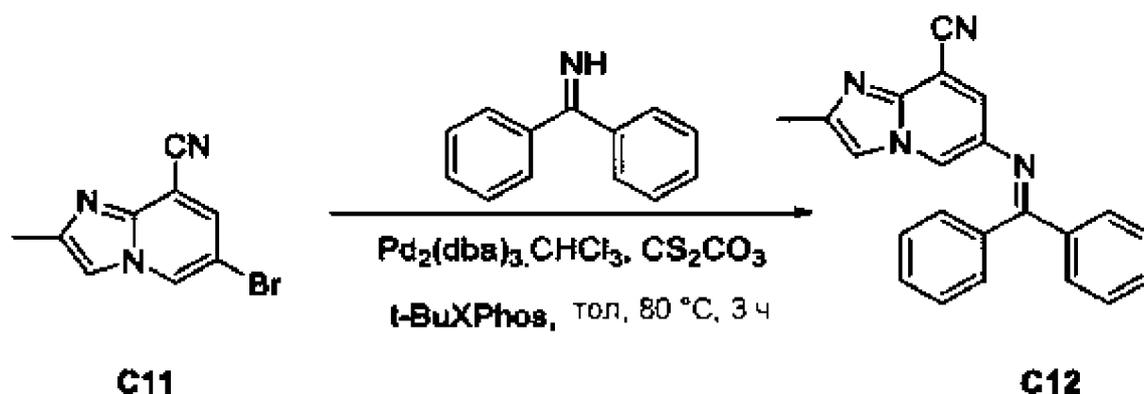
#### Синтез промежуточного соединения C11



К перемешиваемой смеси 2-амино-5-бромпиридин-3-карбонитрила (2 г, 10,10 ммоль, 1,0 эквив.) и 1-бром-2,2-диметоксипропана (2,0 г, 11,11 ммоль, 1,1 эквив.) в *i*-PrOH

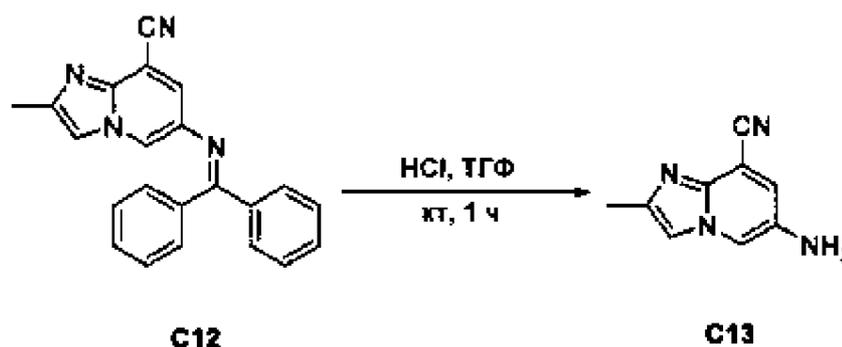
(20 мл) добавляли PPTS (250 мг, 1,01 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1× 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (2:1) с получением 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (2,2 г, 92%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 236 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C12



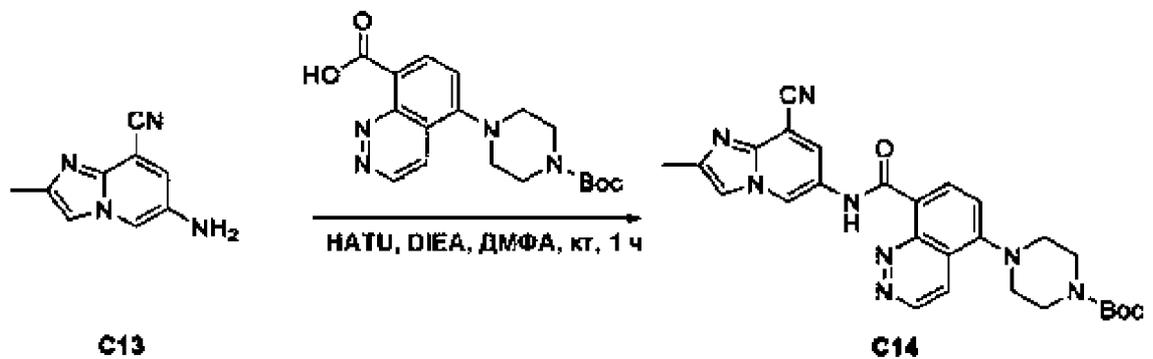
К перемешиваемой смеси 6-бром-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (0,8 г, 3,38 ммоль, 1,0 эквив.) и дифенилметанимина (0,6 г, 3,38 ммоль, 1,0 эквив.) в толуоле (8 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,31 г, 10,16 ммоль, 3,0 эквив.), t-BuXPhos (0,29 г, 0,67 ммоль, 0,2 эквив.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (350 мг, 0,33 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1× 20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (2:1) с получением 6-[(дифенилметилен)амино]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (700 мг, 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 355 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C13



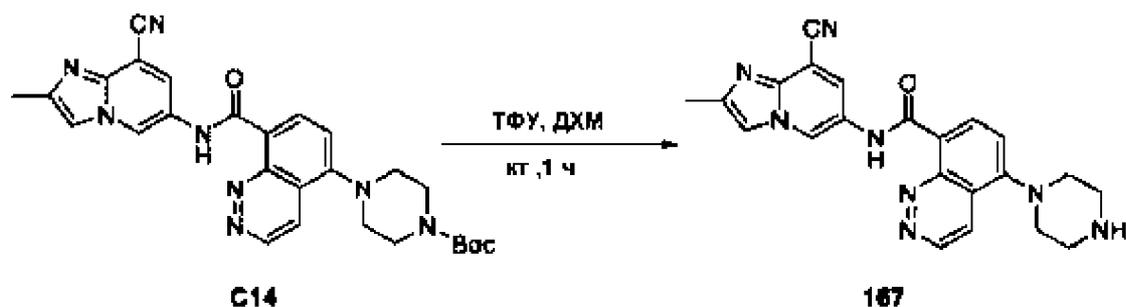
К перемешиваемому раствору 6-[(дифенилметилиден)амино]-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (700 мг, 2,08 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (3,5 мл) добавляли HCl (6 M) (3,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением 6-амино-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила; метиламина (320 мг, 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 173 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C14



К перемешиваемой смеси 6-амино-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (100 мг, 0,58 ммоль, 1,0 эквив.) и 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (312,2 мг, 0,87 ммоль, 1,5 эквив.) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (441,6 мг, 1,16 ммоль, 2,0 эквив.) и DIEA (225,1 мг, 1,74 ммоль, 3,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×3 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-циано-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 30%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 513 [M+H]<sup>+</sup>.

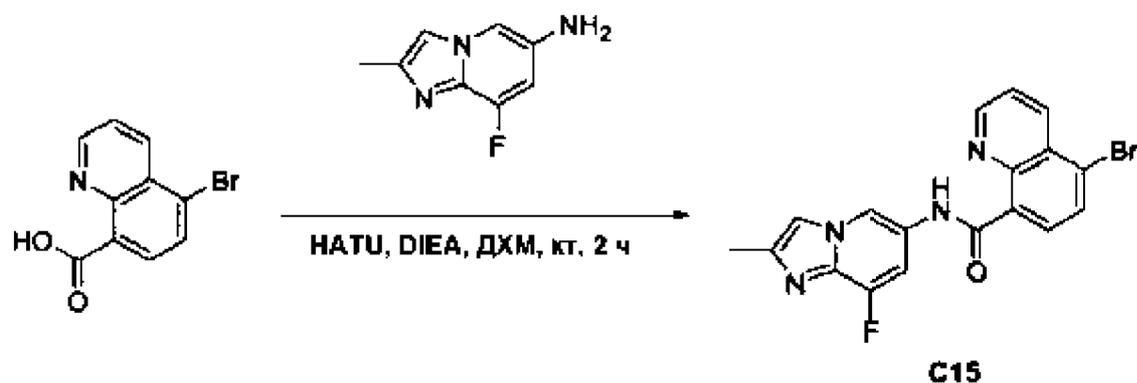
#### Синтез соединения 167



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-циано-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 2) с получением соли N-{8-циано-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида и трифторуксунной кислоты (23,8 мг, 32,86%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 413  $[M+H]^+$ . **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,21 (с, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,57 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,52 (дд,  $J=13,0, 6,9$  Гц, 2H), 8,06 (д,  $J=19,0$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,46 (с, 4H), 3,38 (с, 4H), 2,41 (с, 3H).

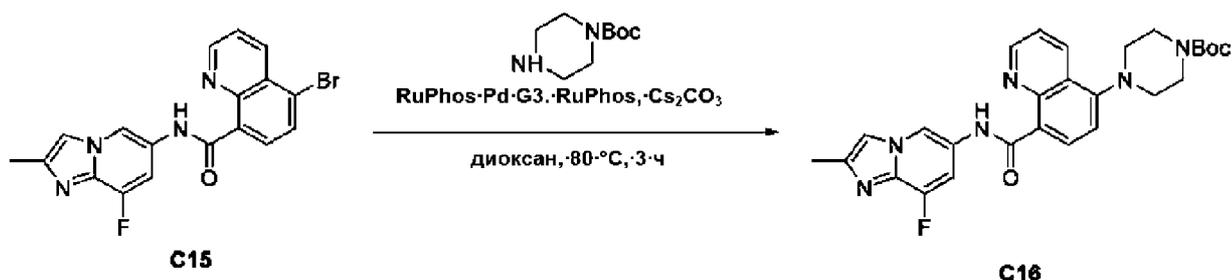
#### Пример 60. Синтез соединения 165

##### Синтез промежуточного соединения C15



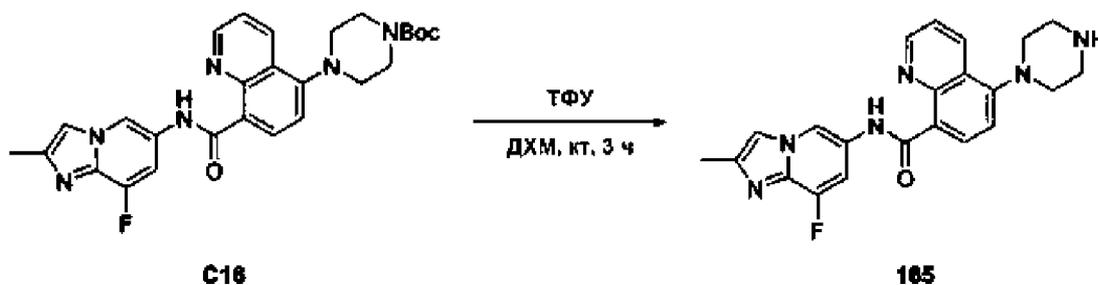
К перемешиваемой смеси 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (190 мг, 1,150 ммоль, 1,00 эквив.) и 5-бромхинолин-8-карбоновой кислоты (318,95 мг, 1,265 ммоль, 1,10 эквив.) в ДХМ (38,00 мл) порциями добавляли NATU (524,86 мг, 1,380 ммоль, 1,2 эквив.) и DIEA (446,01 мг, 3,450 ммоль, 3 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 1, Градиент 1) с получением 5-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хинолин-8-карбоксамида (245 мг, 53%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 399  $[M+H]^+$ .

##### Синтез промежуточного соединения C16



К перемешиваемой смеси 5-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хинолин-8-карбоксиамида (40 мг, 0,100 ммоль, 1,00 эквив.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,29 мг, 0,300 ммоль, 3 эквив.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (37,32 мг, 0,200 ммоль, 2 эквив.) в диоксане (5 мл) порциями добавляли RuPhos (9,35 мг, 0,020 ммоль, 0,2 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,38 мг, 0,010 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 1, Градиент 2) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 505 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 165

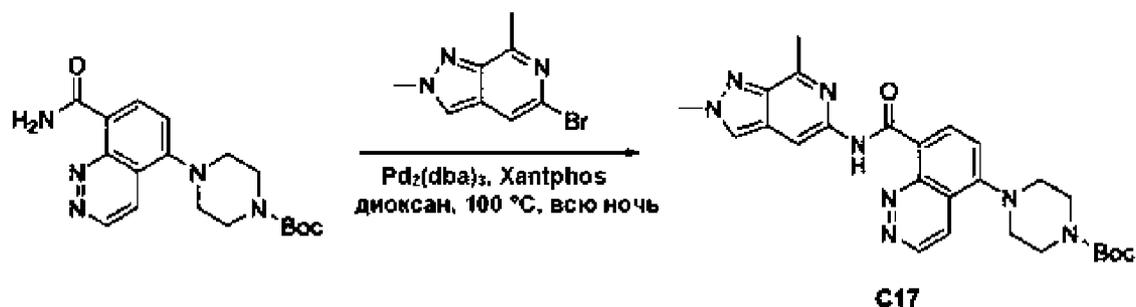


Смесь трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,089 ммоль, 1,00 эквив.) в ТФУ (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем подщелачивали до рН 8 с помощью 7 М NH<sub>3</sub>(г) в метаноле. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)хинолин-8-карбоксиамида (18 мг, 50%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 405 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,48 (с, 1H), 9,31 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,18 (дд, *J*=4,3, 1,8 Гц, 1H), 8,67 (дд, *J*=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,60 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, *J*=12,5, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (д,

$J=8,2$  Гц, 1H), 3,11-3,05 (м, 4H), 3,00 (т,  $J=4,4$  Гц, 4H), 2,36 (с, 3H).

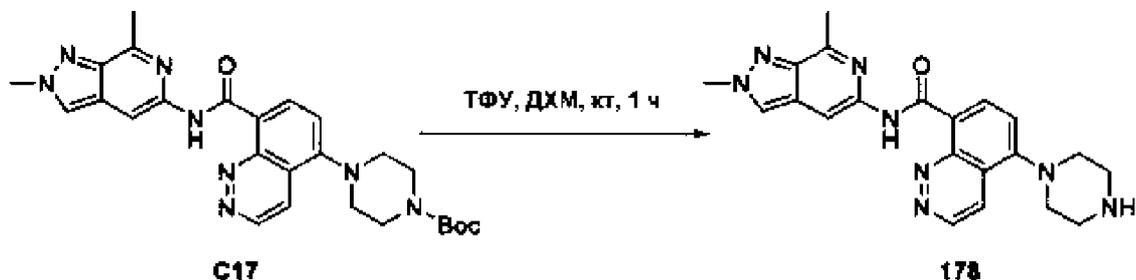
### Пример 61. Синтез соединения 178

#### Синтез промежуточного соединения C17



Смесь трет-бутил 4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120,0 мг, 0,336 ммоль, 1,0 эквив.), 5-бром-2,7-диметилпиразоло[3,4-с]пиридина (91,0 мг, 0,403 ммоль, 1,2 эквив.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (30,7 мг, 0,034 ммоль, 0,1 эквив.), Xantphos (38,8 мг, 0,067 ммоль, 0,2 эквив.), и диоксана (4 мл) перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) с получением трет-бутил 4-[8-((2,7-диметилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

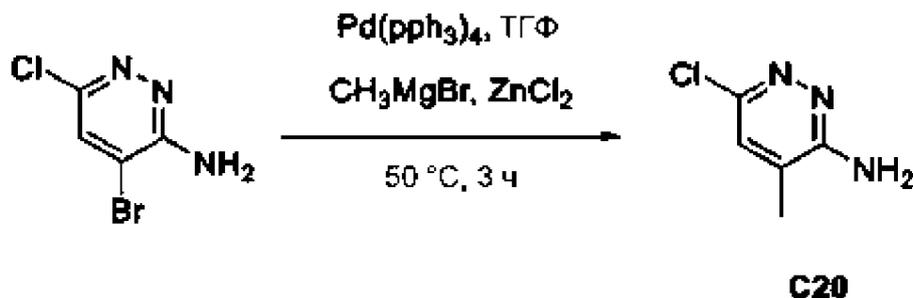
#### Синтез соединения 178



Смесь трет-бутил 4-[8-((2,7-диметилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,179 ммоль, 1,0 эквив.), ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 2) с получением N-((2,7-диметилпиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (30 мг, 41%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,12 (с, 1H), 9,53 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,76 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,48-8,35 (м, 3H), 7,47 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,17-3,07 (м, 4H), 3,00 (т,  $J=4,6$  Гц, 4H), 2,76 (с, 3H).

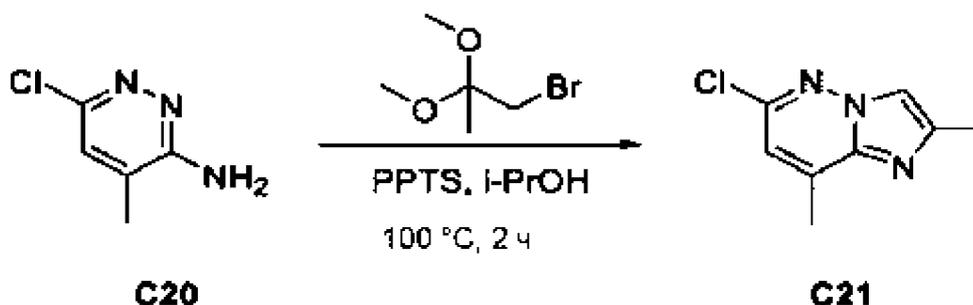
### Пример 63. Синтез соединения 170

#### Синтез промежуточного соединения C20



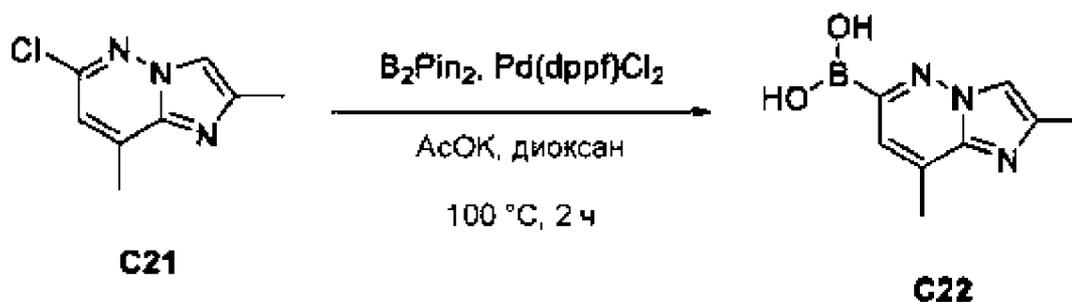
К перемешиваемому раствору 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амина (2 г, 9,595 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (8,9 мл, 77,249 ммоль, 8,0 эквив.) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . К реакционной смеси добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (110,9 мг, 0,096 ммоль, 0,01 эквив.) и  $\text{ZnCl}_2$  (6,8 мл, 49,884 ммоль, 5,2 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$ . К полученной смеси порциями добавляли  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  (8,9 мл, 77,249 ммоль, 8,0 эквив.) при  $50^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ , затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Органические слои объединяли, промывали водой ( $1 \times 200$  мл) и соевым раствором ( $1 \times 200$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1/1) с получением 6-хлор-4-метилпиридазин-3-амина (1,47 г, 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 144  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C21



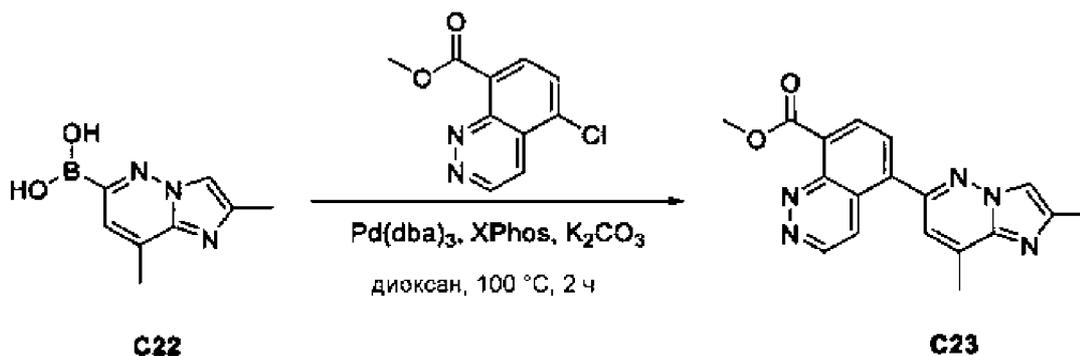
К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-метилпиридазин-3-амина (1,46 г, 10,169 ммоль, 1,0 эквив.) и 1-бром-2,2-диметоксипропана (2,23 г, 12,203 ммоль, 1,2 эквив.) в изопропанол (29,2 мл) по каплям добавляли PPTS (0,18 г, 0,712 ммоль, 0,07 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $100^\circ\text{C}$ , затем фильтровали, и фильтрационный осадок промывали изопропанолом ( $3 \times 50$  мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (1,4 г, 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 182  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C22



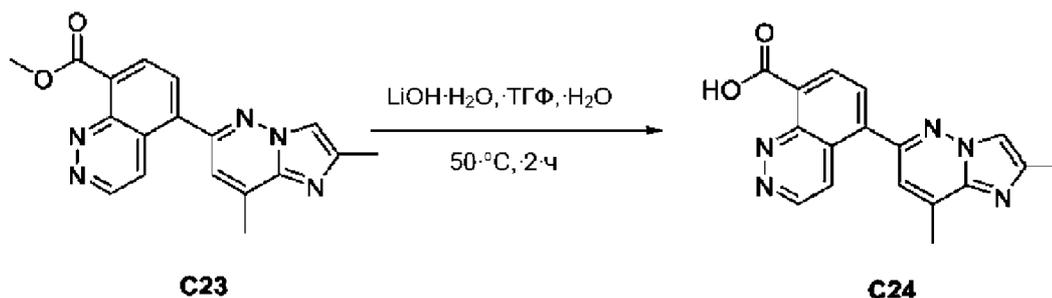
К перемешиваемой смеси 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (20 мг, 0,110 ммоль, 1,0 эквив.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (41,9 мг, 0,165 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (0,5 мл) добавляли AcOK (21,61 мг, 0,220 ммоль, 2,0 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40,29 мг, 0,055 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 192,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C23



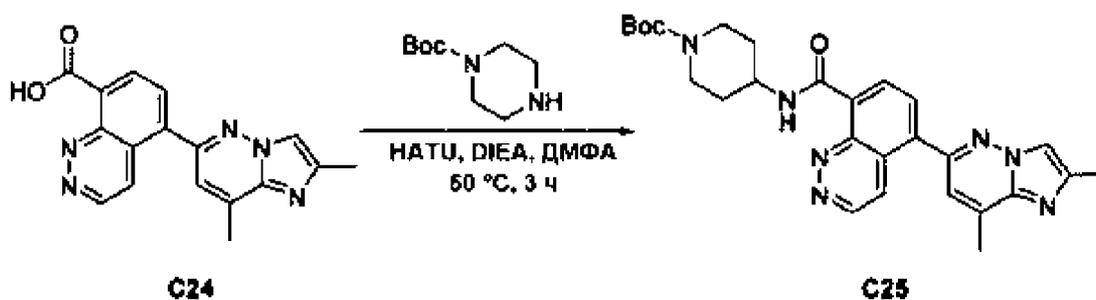
К перемешиваемому раствору 2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илбороновой кислоты (100 мг, 0,524 ммоль, 1,0 эквив.) в диоксане (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (144,7 мг, 1,048 ммоль, 2,0 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (38,3 мг, 0,052 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1) с получением метил 5-{2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}циннолин-8-карбоксилата (20 мг, 11%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 334,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C24



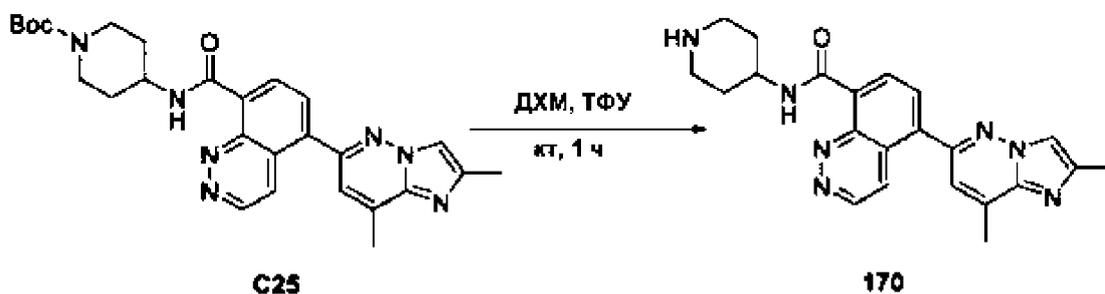
К перемешиваемой смеси метил 5-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}циннолин-8-карбоксилата (20 мг, 0,060 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (0,1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (12,6 мг, 0,300 ммоль, 5,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С, затем концентрировали в вакууме. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):320 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C25



К перемешиваемому раствору 5-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}циннолин-8-карбоновой кислоты (30 мг, 0,094 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФА (0,6 мл) добавляли DIEA (36,4 мг, 0,282 ммоль, 3,0 эквив.), HATU (53,6 мг, 0,141 ммоль, 1,5 эквив.) и трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (24,5 мг, 0,122 ммоль, 1,3 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×3 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(5-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}циннолин-8-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 170

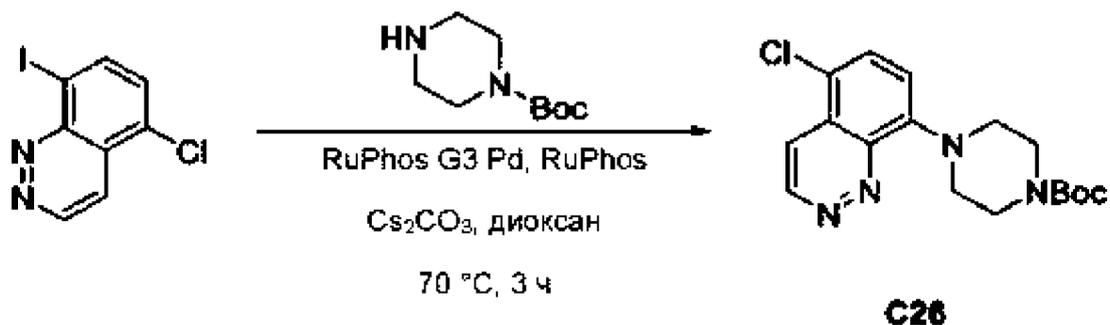


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил}циннолин-8-амидо)пиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,060 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением соли 5-{2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-

ил}-N-(пиперидин-4-ил)циннолин-8-карбоксамид и трифторуксусной кислоты (1,4 мг, 6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):402 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 11,27 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 9,52 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,09 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,17 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,53-4,28 (м, 1H), 3,65-3,47 (м, 2H), 3,24-3,22 (м, 2H), 2,91-2,90 (м, 4H), 2,71-2,70 (м, 4H), 2,57-2,43 (м, 2H), 2,31-2,13 (м, 2H), 1,28 (с, 3H).

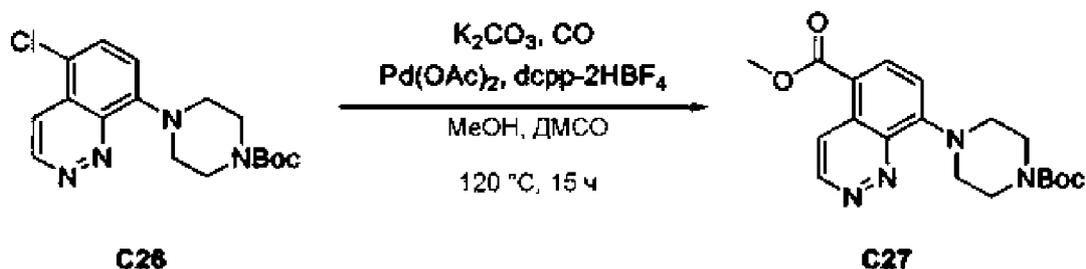
#### Пример 64. Синтез соединения 166

##### Синтез промежуточного соединения C26



К перемешиваемой смеси 5-хлор-8-иодоциннолина (90,0 мг, 0,310 ммоль, 1,0 эквив.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (69,2 мг, 0,372 ммоль, 1,2 эквив.) в диоксане (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (302,8 мг, 0,930 ммоль, 3,0 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,9 мг, 0,031 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (3:1) с получением трет-бутил 4-(5-хлорциннолин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 74%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):349 [M+H]<sup>+</sup>.

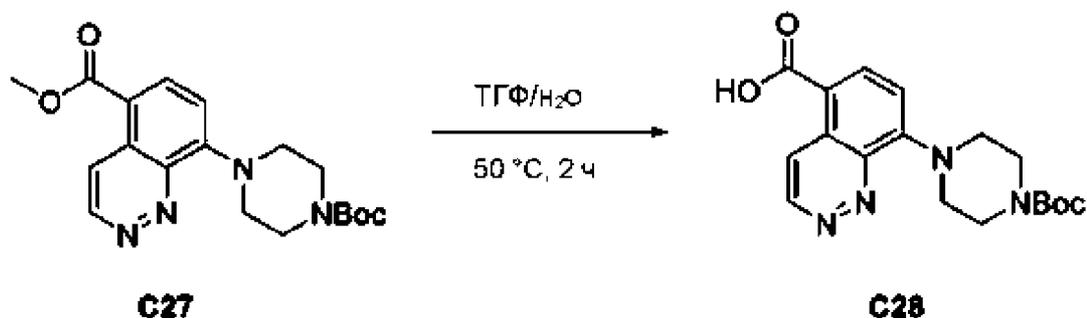
##### Синтез промежуточного соединения C27



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(5-хлорциннолин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80,0 мг, 0,229 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМСО (5 мл) и метаноле (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (47,5 мг, 0,344 ммоль, 1,5 эквив.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5,1 мг, 0,023 ммоль, 0,1 эквив.) и DCPP (28,1 мг, 0,046 ммоль, 0,2 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере углекислого газа. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при 120°C в атмосфере углекислого газа. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×40 мл),

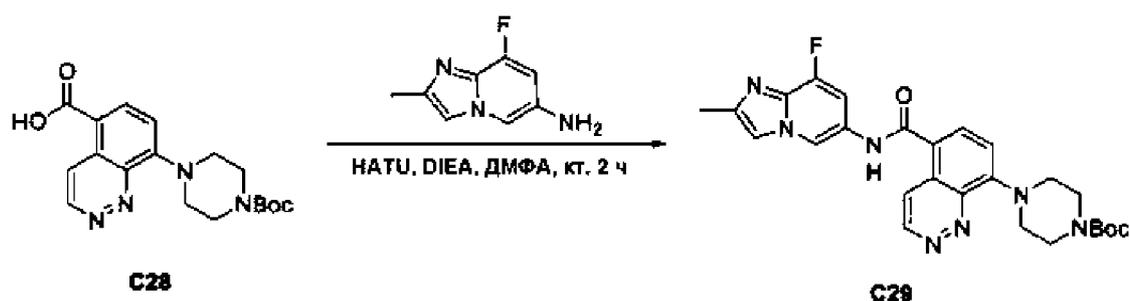
сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (3/1) с получением метил 8-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-5-карбоксилата (28 мг, 33%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):373  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C28



К перемешиваемой смеси метил 8-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-5-карбоксилата (28,0 мг, 0,075 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (0,5 мл) и воды (0,5 мл) добавляли  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (9,5 мг, 0,225 ммоль, 3,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С, затем нейтрализовали до pH 7 с помощью  $\text{HCl}$  (водн.) (1 н.) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ЕА с получением 8-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-5-карбоновой кислоты (25 мг, 93%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

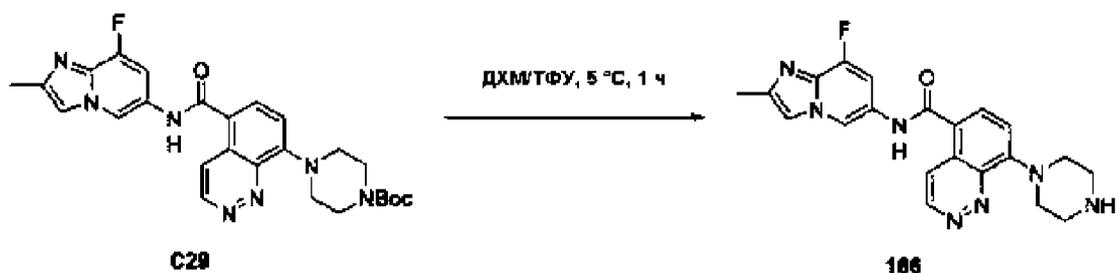
#### Синтез промежуточного соединения C29



К перемешиваемой смеси 8-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-5-карбоновой кислоты (25,0 мг, 0,070 ммоль, 1,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (11,5 мг, 0,070 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли DIEA (22,5 мг, 0,175 ммоль, 2,5 эквив.) и HATU (31,8 мг, 0,084 ммоль, 1,2 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50 °С. Полученную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Объединенные органические слои промывали водой (1×5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ЕА с получением трет-бутил 4-[5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-8-ил]пиперазин-1-карбоксилата (28 мг, 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):506 [M+H]<sup>+</sup>.

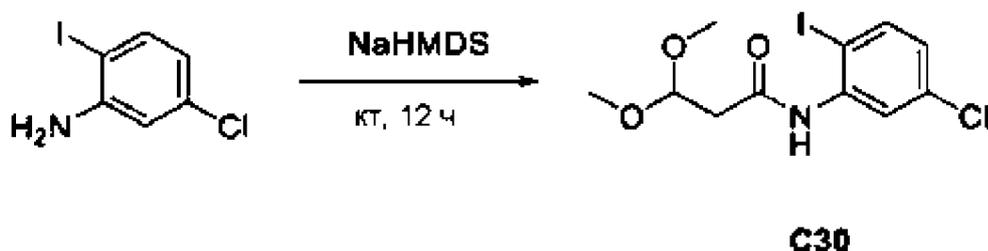
#### Синтез соединения 166



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилат (28,0 мг, 0,055 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 5 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5 °С, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 4) с получением N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-(пиперазин-1-ил)циннолин-5-карбоксамида 2,2,2-трифторацетата (7,8 мг, 27%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):406 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,76 (с, 1H), 9,45 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,92-8,91 (м, 2H), 8,62 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,63-7,28 (м, 2H), 3,85-3,84 (м, 4H), 3,46-3,45 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

#### Пример 65. Синтез соединения 169

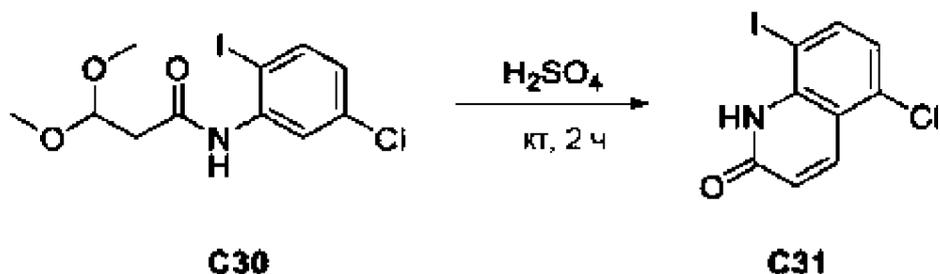
Синтез промежуточного соединения C30



К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-иодоанилина (10 г, 39,452 ммоль, 1,00 эквив.) и метил 3,3-диметоксипропаноата (7 г, 47,342 ммоль, 1,2 эквив.) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли NaHMDS (60 мл, 59,178 ммоль, 1,5 эквив. 1 М в ТГФ) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, подкисляли до pH 3 раствором лимонной кислоты и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(5-хлор-2-иодофенил)-3,3-диметоксипропанамида.

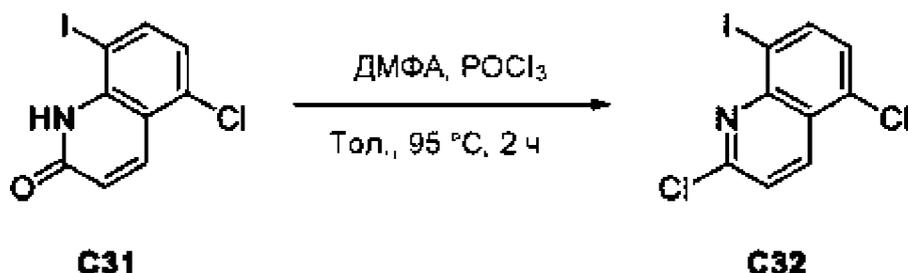
ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 370  $[M+H]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения С31



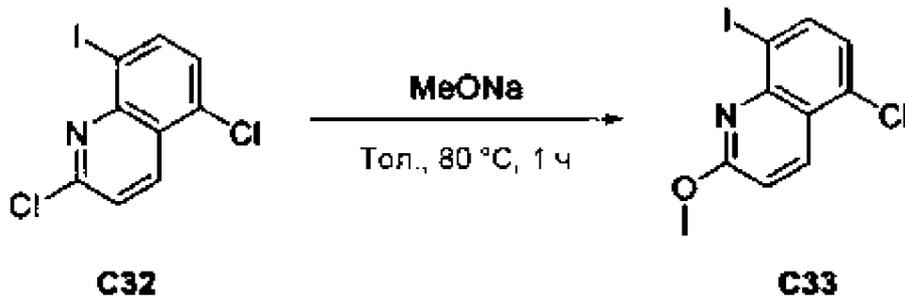
Смесь N-(5-хлор-2-иодофенил)-3,3-диметоксипропанамида (15 г, 40,587 ммоль, 1,00 эквив.) и серной кислоты (59,70 г, 608,805 ммоль, 15 эквив.) в ДХМ (200 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли водой (300 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (2×50 мл) с получением 5-хлор-8-иодохинолин-2(1H)-она. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 306  $[M+H]^+$

#### Синтез промежуточного соединения С32



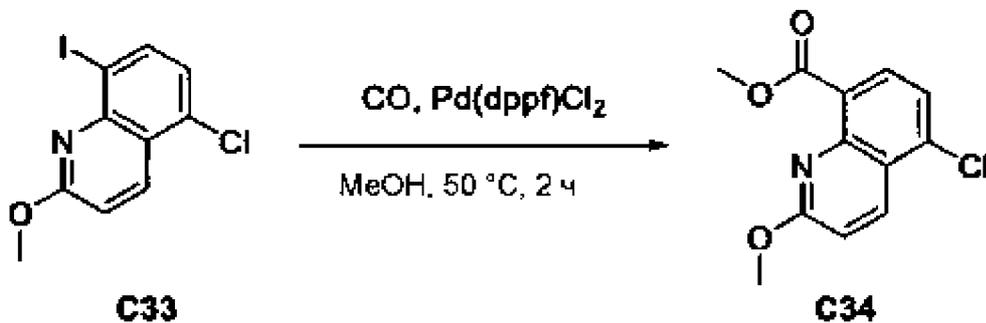
К перемешиваемой смеси 5-хлор-8-иодо-1H-хинолин-2-она (10 г, 32,733 ммоль, 1,00 эквив.) и ДМФА (3,59 г, 49,099 ммоль, 1,5 эквив.) в толуоле (60 мл) добавляли оксихлорид фосфора (4,01 г, 26,186 ммоль, 0,8 эквив.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 95 °С, затем подщелачивали до pH 8 насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE:EA (9:1) с получением 2,5-дихлор-8-иодохинолин (3,4 г, 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 324  $[M+H]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения С33



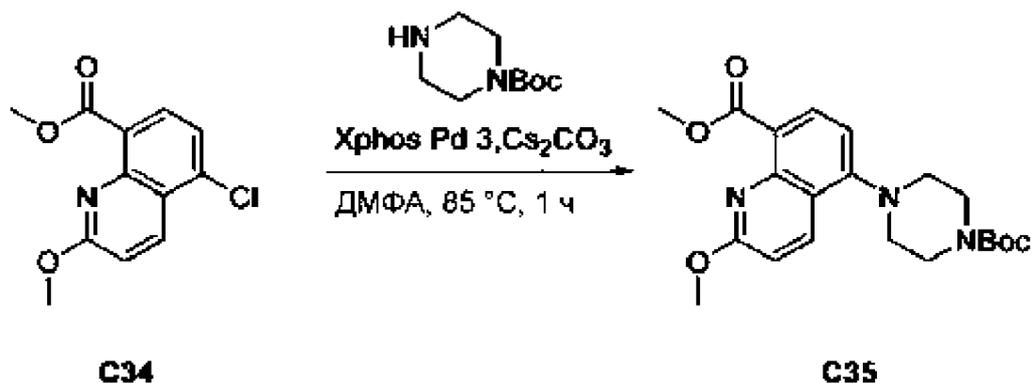
К перемешиваемому раствору 2,5-дихлор-8-иодохинолина (3,4 г, 10,496 ммоль, 1,00 эквив.) в толуоле (50 мл) порциями добавляли метоксид натрия (1,70 г, 31,488 ммоль, 3,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С, подкисляли до pH 3 с помощью 2 н. водн. HCl, и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE:EA (4:1) с получением 5-хлор-8-иодо-2-метоксихинолина (3 г, 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 320 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C34



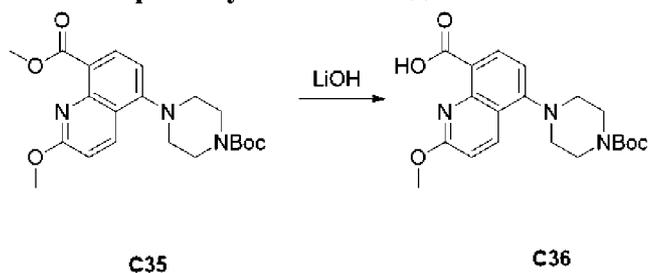
К раствору 5-хлор-8-иодо-2-метоксихинолина (3 г, 9,389 ммоль, 1 эквив.) в метаноле (50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,76 г, 0,939 ммоль, 0,1 эквив.) и TEA (2,85 г, 28,167 ммоль, 3,0 эквив.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 1 мин, затем повышали давление до 20 атм. монооксидом углерода при 50 °С в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE:EA (3:7) с получением метил 5-хлор-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (2 г, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 252 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C35



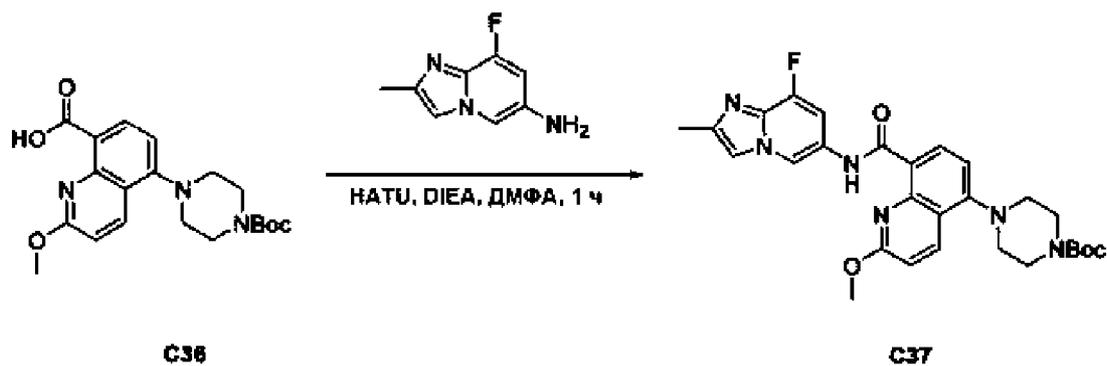
К смеси метил 5-хлор-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (1 г, 3,973 ммоль, 1 эквив.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,48 г, 7,946 ммоль, 2,0 эквив.) в ДМФА (20 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,88 г, 11,919 ммоль, 3,0 эквив.) и XPhos Pd G3 (0,34 г, 0,397 ммоль, 0,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 85°C в атмосфере азота, затем фильтровали и фильтрат очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 2, Градиент 1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (1,5 г, 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C36



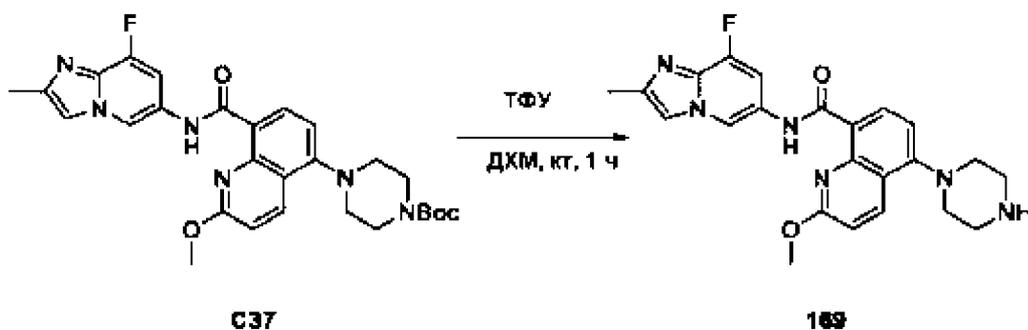
Смесь метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (800 мг, 1,993 ммоль, 1 эквив.) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (334 мг, 7,972 ммоль, 4,0 эквив.) в метаноле (5 мл), ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 2 с помощью 1 н.  $\text{HCl}$ . Образованный осадок собирали фильтрацией и промывали водой ( $2 \times 10$  мл) с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоновой кислоты (600 мг). ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C37



К перемешиваемому раствору 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоновой кислоты (40 мг, 0,103 ммоль, 1 эквив.) и HATU (47 мг, 0,124 ммоль, 1,2 эквив.) в ДМФА (2,0 мл) порциями добавляли DIEA (40 мг, 0,309 ммоль, 3,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (18,76 мг, 0,113 ммоль, 1,1 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 2, Градиент 2) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 535  $[M+H]^+$ .

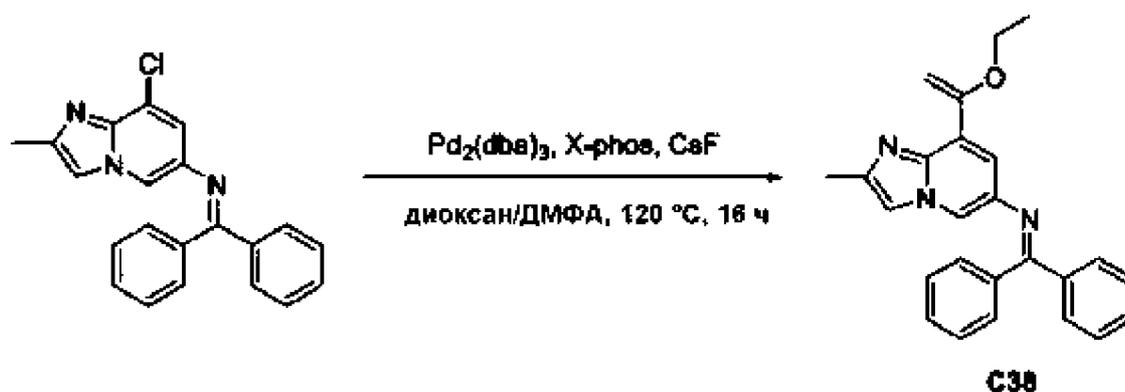
#### Синтез соединения 169



Смесь трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,056 ммоль, 1,00 эквив.) и ТБУ (1 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 1, Градиент 3) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метокси-5-(пиперазин-1-ил)хинолин-8-карбоксамид (6,2 мг, 25%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 435  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,13 (с, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,54-8,42 (м, 2H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,27 (дд,  $J=12,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J=8,5$  Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,00 (д,  $J=9,3$  Гц, 8H), 2,39-2,33 (м, 3H).

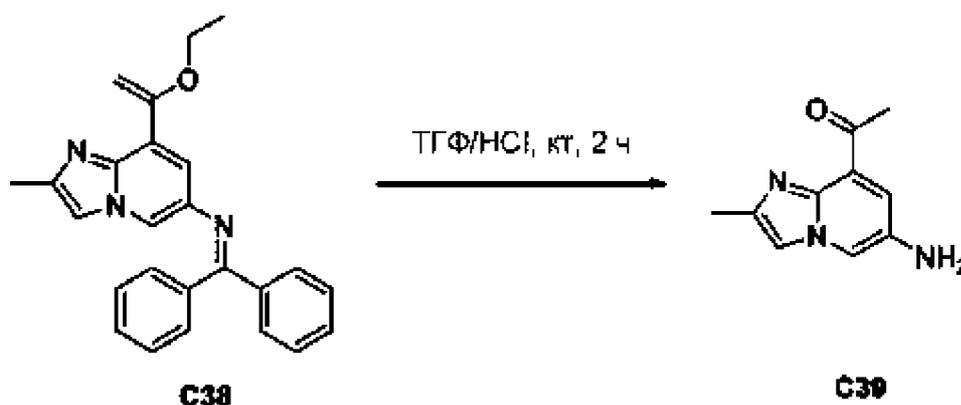
#### Пример 66. Синтез соединения 163

##### Синтез промежуточного соединения 338



К перемешиваемой смеси N-{8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-1,1-дифенилметанимина (500,0 мг, 1,446 ммоль, 1,0 эквив.) и трибутил(1-этоксипентил)станнана (783,2 мг, 2,169 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (10 мл) и ДМФА (2,5 мл) добавляли CsF (658,8 мг, 4,338 ммоль, 3,0 эквив.), X-phos (137,8 мг, 0,289 ммоль, 0,2 эквив.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (132,4 мг, 0,145 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°С в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (3:1) с получением N-[8-(1-этоксипентил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1,1-дифенилметанимина (400 мг, 73%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):382 [M+H]<sup>+</sup>.

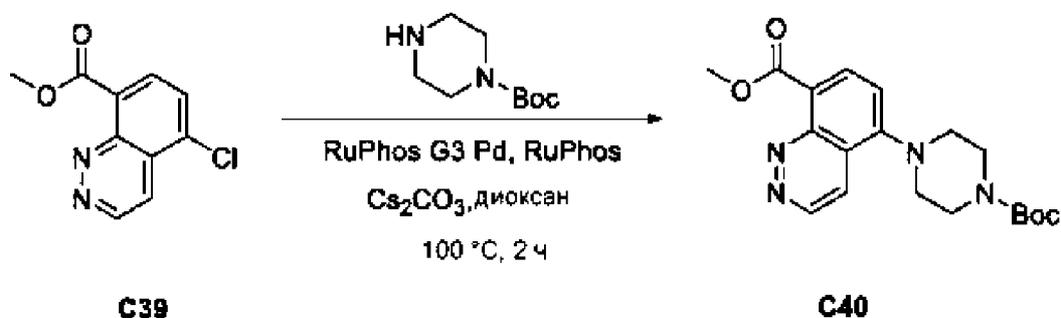
#### Синтез промежуточного соединения C39



К перемешиваемой смеси N-[8-(1-этоксипентил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-1,1-дифенилметанимина (400,0 мг, 1,049 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли HCl (2 мл, конц.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток нейтрализовали до pH 8 насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.) и экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После

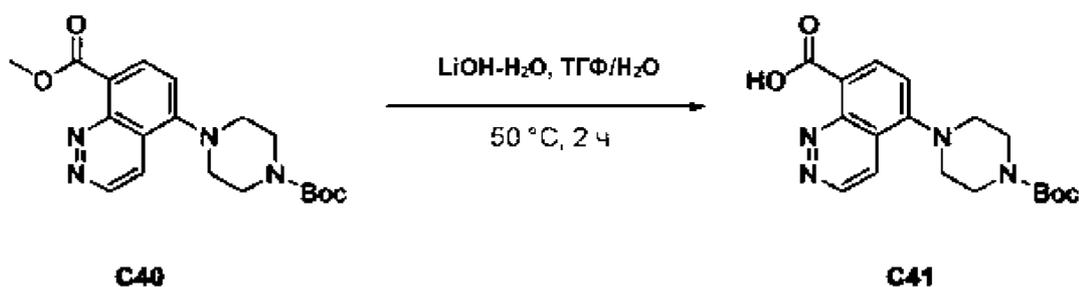
фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:2) с получением 1-{6-амино-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил}этанона (100 мг, 50%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):190 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения С40



К перемешиваемой смеси метил 5-хлорциннолин-8-карбоксилата (90,0 мг, 0,404 ммоль, 1,0 эквив.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (112,9 мг, 0,606 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (395,1 мг, 1,212 ммоль, 3,0 эквив.), RuPhos (37,7 мг, 0,081 ммоль, 0,2 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (33,8 мг, 0,040 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °C в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (110 мг, 73%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):373 [M+H]<sup>+</sup>.

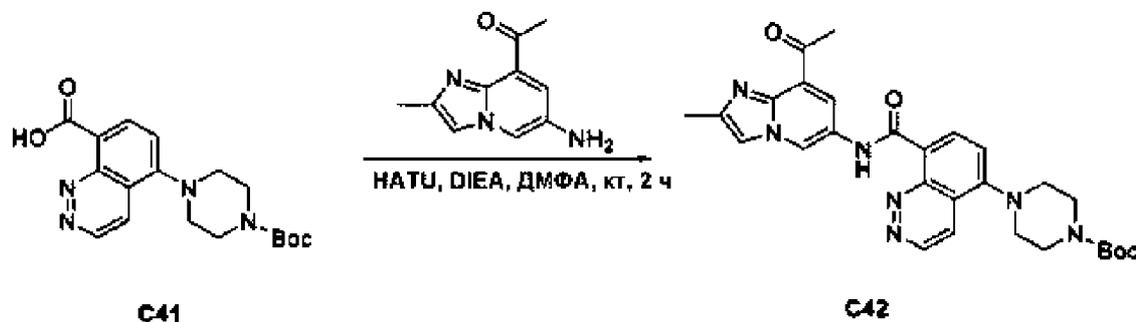
#### Синтез промежуточного соединения С41



К перемешиваемой смеси метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (110,0 мг, 0,295 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (37,2 мг, 0,885 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °C, затем нейтрализовали до pH 7 с помощью 1 н. HCl (водн.) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле,

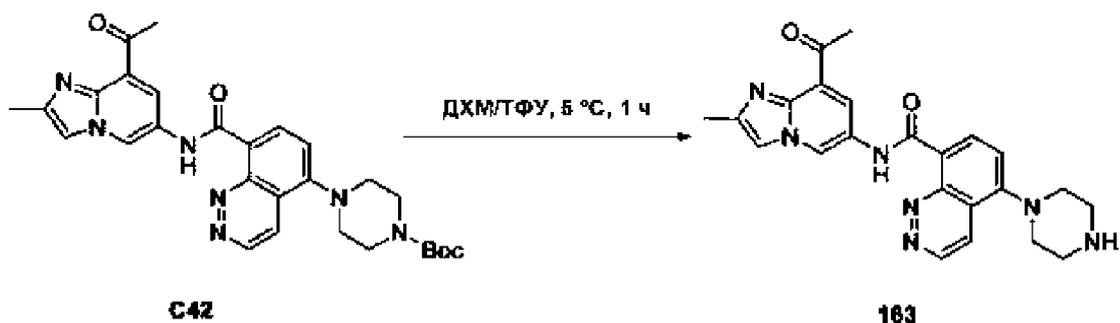
элюировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (100 мг, 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 357  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C42



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) и 1-{6-амино-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил}этанона (26,4 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (54,1 мг, 0,420 ммоль, 3,0 эквив.) и HATU (63,6 мг, 0,168 ммоль, 1,2 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×4 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10/1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-ацетил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 530  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез соединения 163

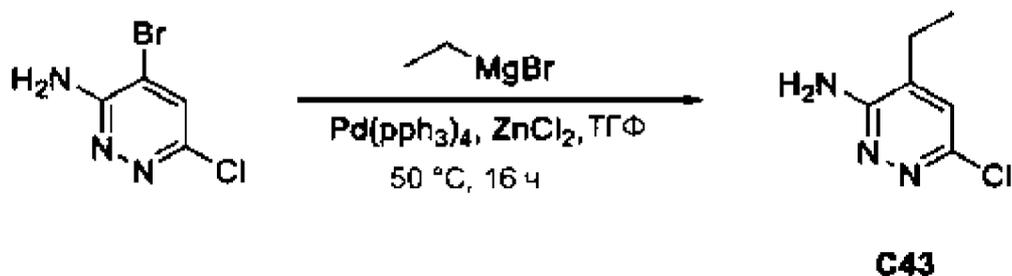


К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-[8-({8-ацетил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (45,0 мг, 0,085 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 5 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5 °С, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 5) с получением N-{8-ацетил-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-

(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (30 мг, 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):430  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,35 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 9,58 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,01-9,00 (м, 2H), 8,62-8,61 (м, 1H), 8,53-8,51 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,41-3,39 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 2,51 (с, 3H).

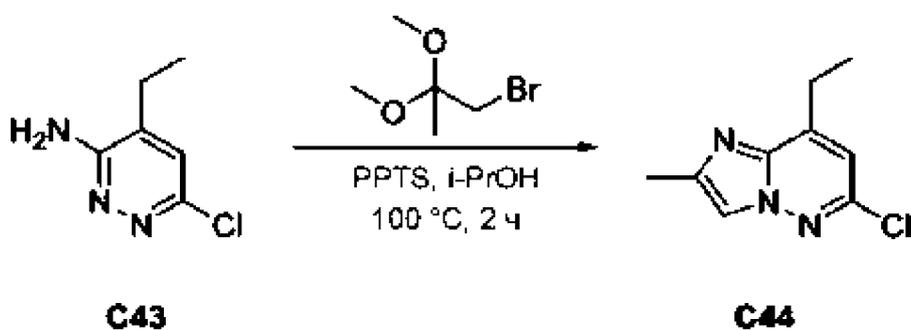
#### Пример 67. Синтез соединения 168

##### Синтез промежуточного соединения C43



К перемешиваемой смеси 4-бром-6-хлорпиридазин-3-амин (3,0 г, 14,393 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (7,2 мл, 2 моль/л) при 0°C в атмосфере азота. К реакционной смеси порциями добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,17 г, 0,144 ммоль, 0,01 эквив.) и хлорид цинка (2,75 г, 20,150 ммоль, 1,4 эквив.) в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К полученной смеси по каплям добавляли этилмагнийбромид (13,1 мл, 2 моль/л) в течение 5 мин при 50 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50 °С, затем гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением 6-хлор-4-этилпиридазин-3-амин (890 мг, 39%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):158  $[M+H]^+$ .

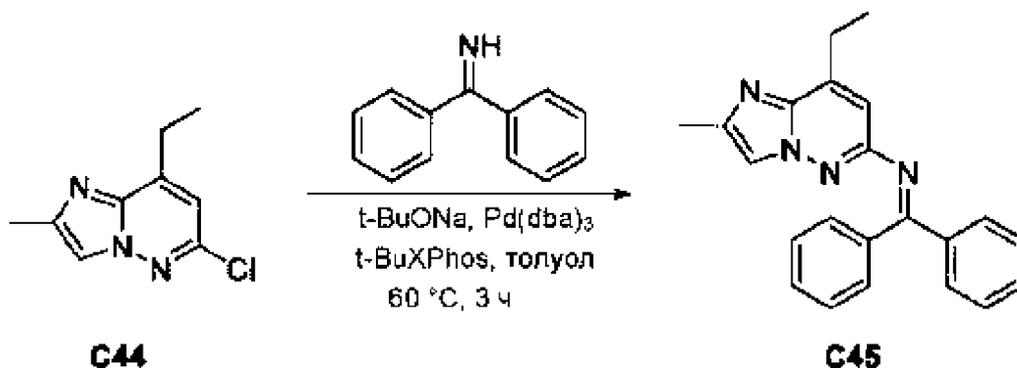
##### Синтез промежуточного соединения C44



К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-этилпиридазин-3-амин (0,90 г, 5,711 ммоль, 1,0 эквив.) и 1-бром-2,2-диметоксипропана (1,25 г, 6,853 ммоль, 1,2 эквив.) в изопропанол (18 мл) добавляли PPTS (100,5 мг, 0,400 ммоль, 0,07 эквив.) при комнатной температуре.

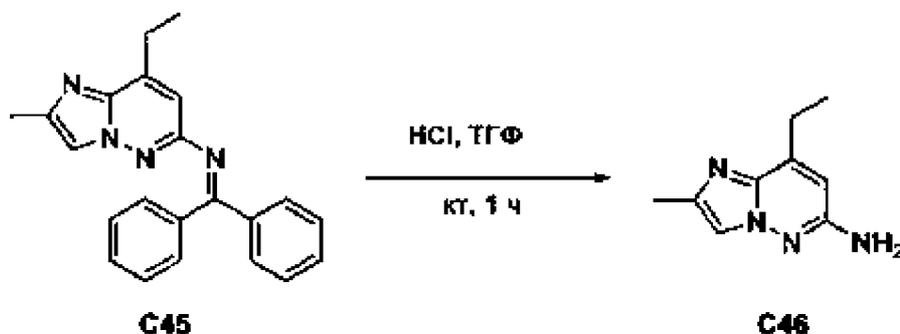
Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением 6-хлор-8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (490 мг, 44%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):196 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C45



К перемешиваемой смеси 6-хлор-8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазина (490 мг, 2,504 ммоль, 1,0 эквив.) и α-фенил-бензолметанимина (453,9 мг, 2,504 ммоль, 1,0 эквив.) в толуоле (7,5 мл) добавляли *t*-BuONa (722,1 мг, 7,512 ммоль, 3,0 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (229,3 мг, 0,250 ммоль, 0,1 эквив.), и *t*-BuXPhos (212,7 мг, 0,501 ммоль, 0,2 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (2:1) с получением *N*-{8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1,1-дифенилметанимина (450 мг, 53%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):341 [M+H]<sup>+</sup>.

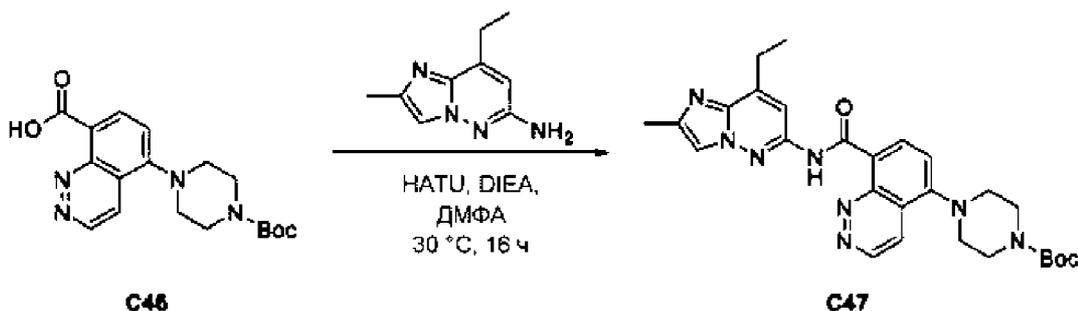
#### Синтез промежуточного соединения C46



К перемешиваемому раствору *N*-{8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-1,1-дифенилметанимина (450 мг, 1,322 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (4,5 мл) по каплям добавляли HCl (4,5 мл, конц.) при комнатной температуре. Полученную смесь

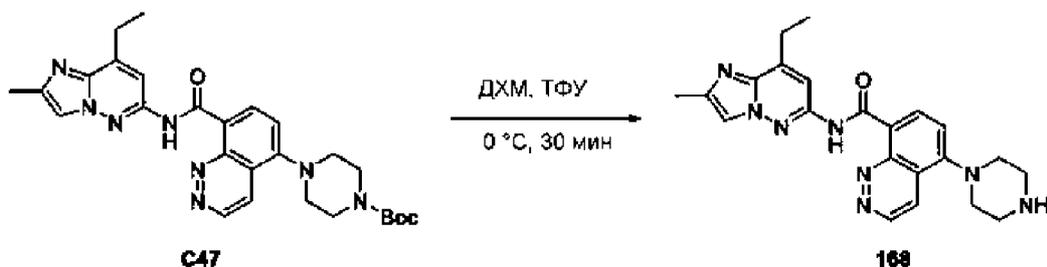
перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме, подщелачивали до pH 9 насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (водн.) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением 8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин (150 мг, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):177  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C47



К перемешиваемому раствору 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (50 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) и HATU (79,6 мг, 0,210 ммоль, 1,5 эквив.) в ДМФА (1 мл) порциями добавляли DIEA (54,1 мг, 0,420 ммоль, 3,0 эквив.) и 8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-амин (24,6 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 30 °C. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 5$  мл). Органические слои объединяли, промывали водой ( $3 \times 10$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 69%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):517  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез соединения 168

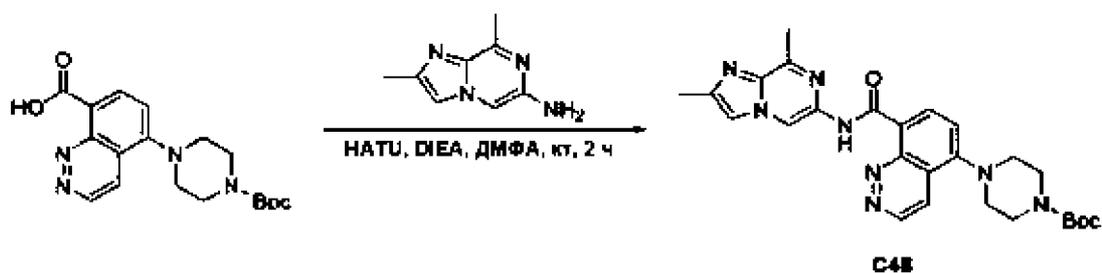


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-этил-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,097 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,6 мл) при 0 °C. Полученную

смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением соли N-{8-этил-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид и трифторуксусной кислоты (10,5 мг, 26%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ):417 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,48 (с, 1H), 9,60 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,87-8,86 (м, 2H), 8,76 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,44-3,42 (м, 8H), 3,04 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,39 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

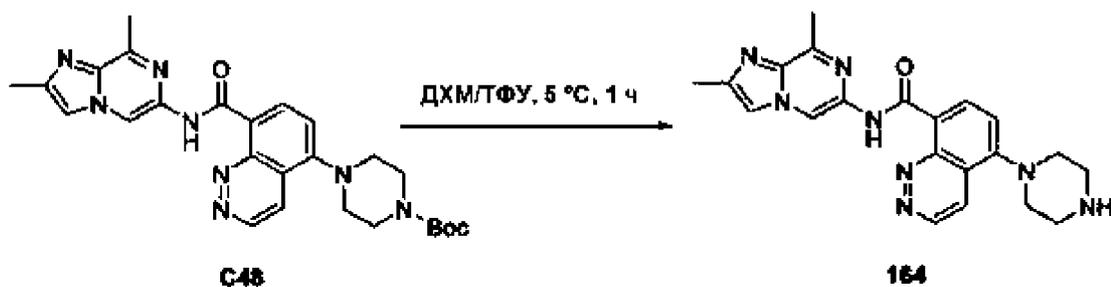
### Пример 68. Синтез соединения 164

#### Синтез промежуточного соединения С48



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) и 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридазин-6-амин (22,6 мг, 0,140 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (54,1 мг, 0,420 ммоль, 3,0 эквив.) и HATU (63,6 мг, 0,168 ммоль, 1,2 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×4 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1) с получением трет-бутил 4-[8-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридазин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (23 мг, 33%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ):503 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 164

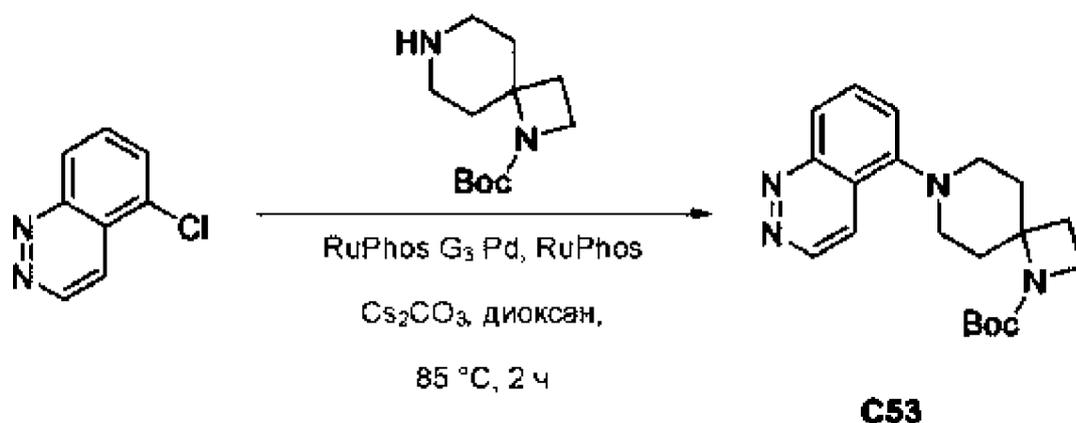


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-((2,8-диметилимидазо[1,2-

а]пиразин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (23,0 мг, 0,046 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 5 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 5 °С, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 14) с получением N-{2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (16 мг, 71%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):421 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,20 (с, 1H), 9,59 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,77 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,46 (с, 4H), 3,41 (д,  $J=5,3$  Гц, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

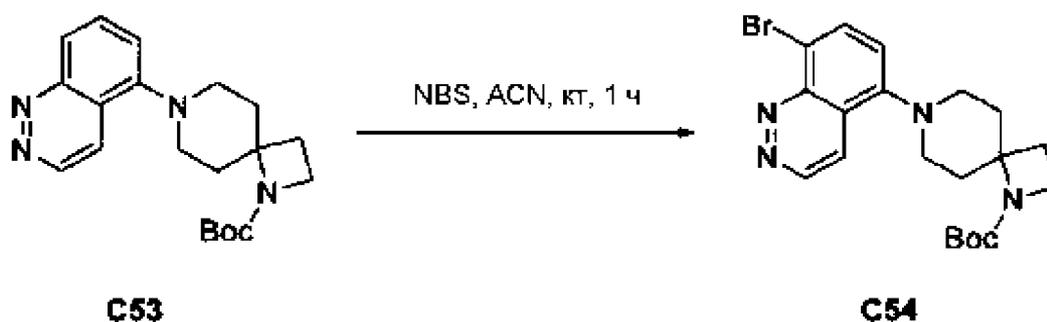
### Пример 70. Синтез соединения 171

#### Синтез промежуточного соединения C53



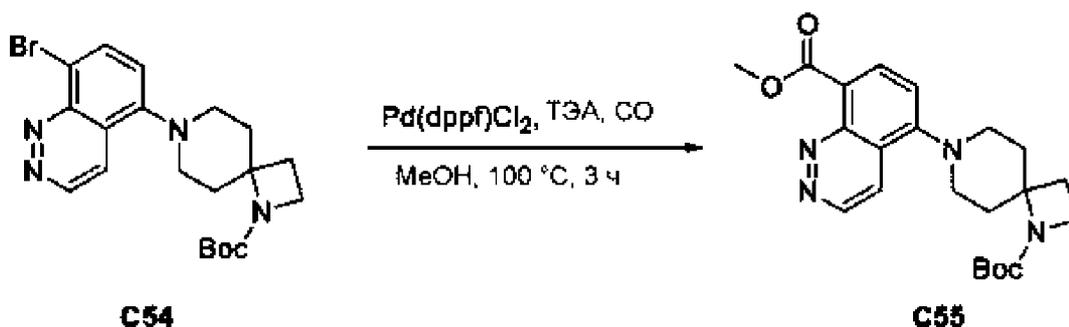
К перемешиваемой смеси 5-хлорциннолина (140 мг, 0,851 ммоль, 1,0 эквив.) и трет-бутил 1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (288,7 мг, 1,276 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (3,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (831,4 мг, 2,553 ммоль, 3,0 эквив.), RuPhos (79,4 мг, 0,170 ммоль, 0,2 эквив.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (71,1 мг, 0,085 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85 °С в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 7-(циннолин-5-ил)-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (350 мг, 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):355 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C54



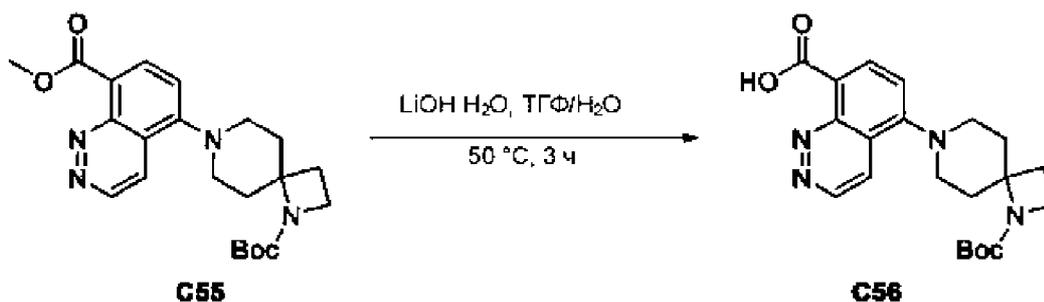
К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-(циннолин-5-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (340 мг, 0,959 ммоль, 1,0 эквив.) в ацетонитриле (6,8 мл) добавляли NBS (170,7 мг, 0,959 ммоль, 1,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 7-(8-бромциннолин-5-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (320 мг, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 433 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C55



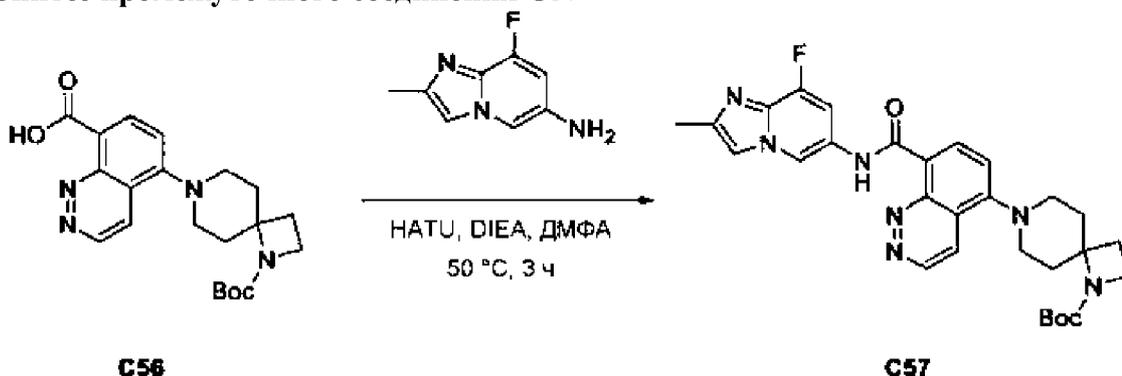
К раствору трет-бутил 7-(8-бромциннолин-5-ил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (290 мг, 0,669 ммоль, 1,0 эквив.) в метаноле (15 мл) добавляли ТЕА (203,2 мг, 2,007 ммоль, 3,0 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (49,0 мг, 0,067 ммоль, 0,1 эквив.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин, затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением метил 5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]циннолин-8-карбоксилата (220 мг, 80%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 413 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C56



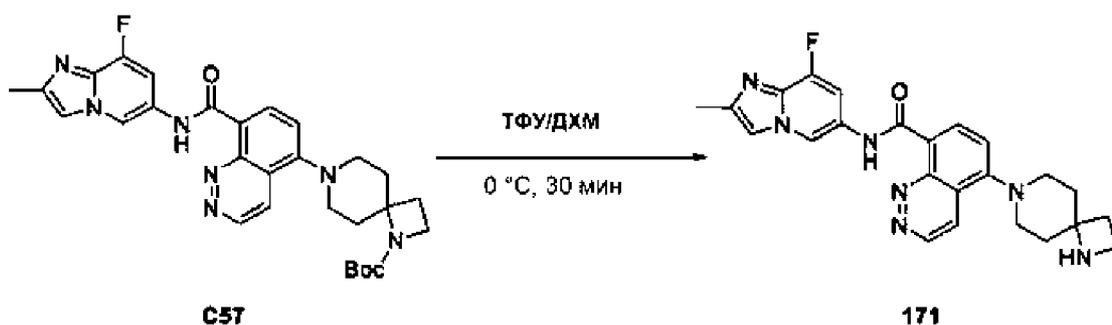
К перемешиваемой смеси метил 5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]циннолин-8-карбоксилата (220 мг, 0,533 ммоль, 1,0 эквив.) в ТГФ (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (111,9 мг, 2,665 ммоль, 5,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем разбавляли водой (5 мл), подкисляли до pH 6 с помощью HCl (1 н.) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (240 мг, 99%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):399 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C57



К перемешиваемому раствору 5-[1-(трет-бутоксикарбонил)-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (240 мг, 0,602 ммоль, 1,0 эквив.) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (233,5 мг, 1,806 ммоль, 3,0 эквив.), HATU (343,5 мг, 0,903 ммоль, 1,5 эквив.), и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (109,4 мг, 0,662 ммоль, 1,1 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ЕА (100%) с получением трет-бутил 7-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]-1,7-диазаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (100 мг, 30%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):546 [M+H]<sup>+</sup>.

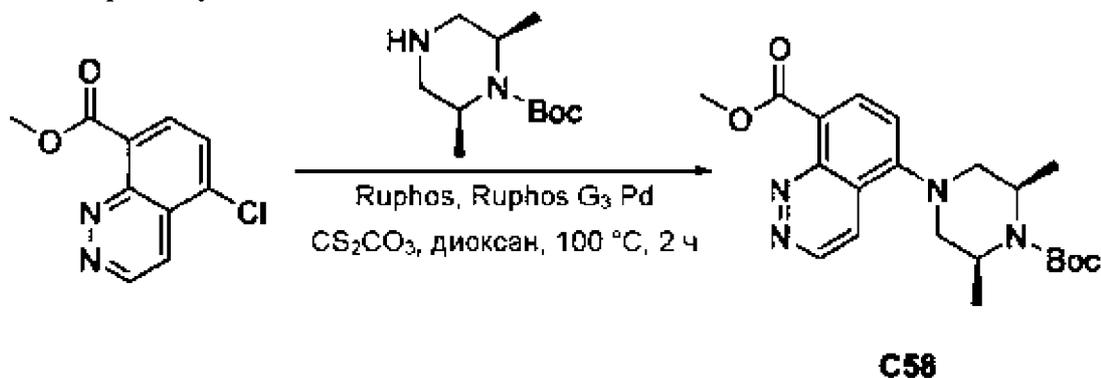
#### Синтез соединения 171



К перемешиваемому раствору трет-бутил 7-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (90 мг, 0,165 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1,8 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,6 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением 5-{1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил}-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}циннолин-8-карбоксамид трифторацетата (11,9 мг, 16%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ):446 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (с, 1H), 9,54 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,39 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,91-8,90 (м, 2H), 8,50 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,96-3,94 (с, 2H), 3,33-3,22 (м, 2H), 3,15 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 2,43-2,38 (м, 6H), 2,30-2,26 (м, 4H).

#### Пример 71. Синтез соединения 161

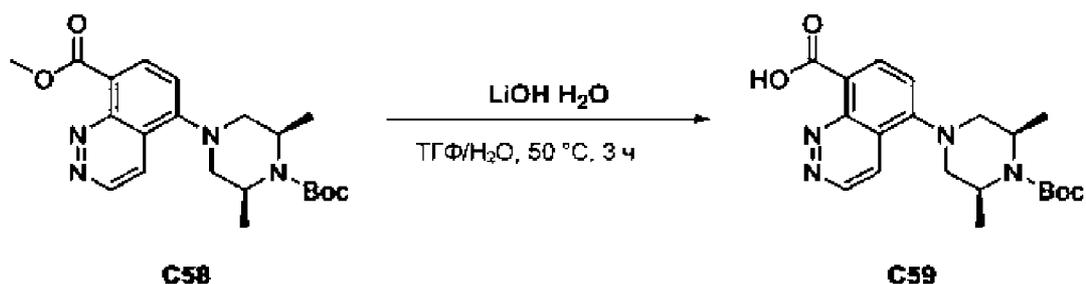
##### Синтез промежуточного соединения C58



К перемешиваемой смеси метил 5-хлорциннолин-8-карбоксилата (80,0 мг, 0,359 ммоль, 1,0 эквив.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (14,4 мг, 0,068 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (351,2 мг, 1,077 ммоль, 3,0 эквив.), Ruphos (33,5 мг, 0,072 ммоль, 0,2 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (30,1 мг, 0,036 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (3:1) с получением метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (90 мг,

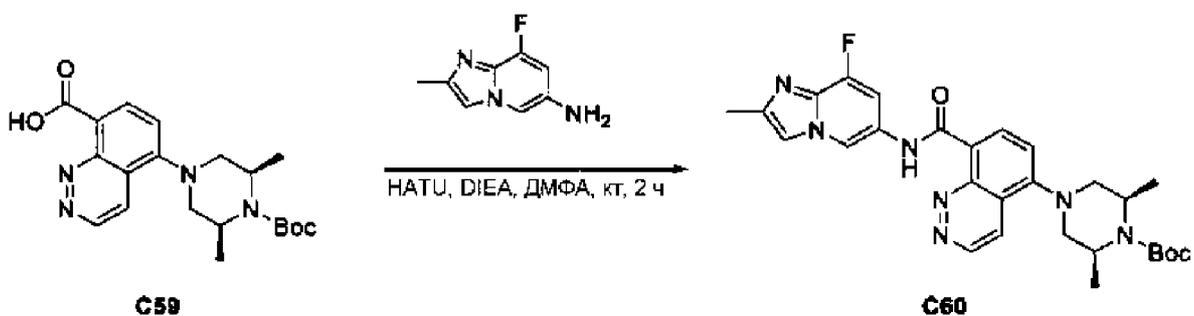
63%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):401  $[M+H]^+$ .

### Синтез промежуточного соединения C59



К перемешиваемой смеси метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (90,0 мг, 0,225 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и воде (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (28,3 мг, 0,675 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем нейтрализовали до pH 7 с помощью 1 н. HCl (водн.) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (80 мг, 92%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):387  $[M+H]^+$ .

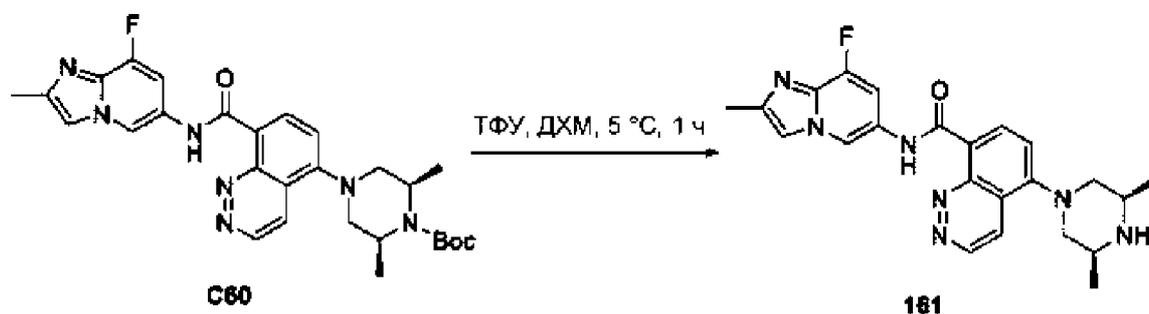
### Синтез промежуточного соединения C60



К перемешиваемой смеси 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (40,0 мг, 0,104 ммоль, 1,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (17,1 мг, 0,104 ммоль, 1 эквив.) в ДМФА (1 мл) добавляли DIEA (40,1 мг, 0,312 ммоль, 3,0 эквив.) и HATU (47,3 мг, 0,125 ммоль, 1,2 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали EA с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-

ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):534 [M+H]<sup>+</sup>.

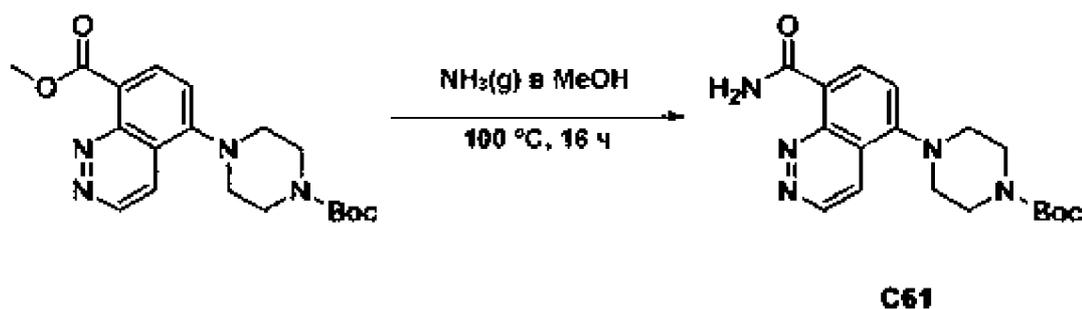
### Синтез соединения 161



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)циннолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (30,0 мг, 0,056 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 5 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 7) с получением 5-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}циннолин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (15 мг, 49%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):434 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,17 (с, 1H), 9,56 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,29 (д, *J*=10,6 Гц, 1H), 8,58 (д, *J*=10,9 Гц, 1H), 8,51-8,49 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 3,77-3,74 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 2H), 2,92 (т, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,31 (д, *J*=6,5 Гц, 6H).

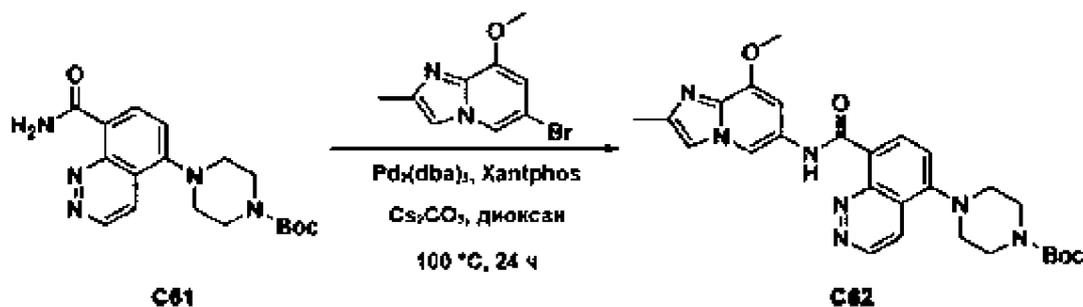
### Пример 72. Синтез соединения 176

#### Синтез промежуточного соединения С61



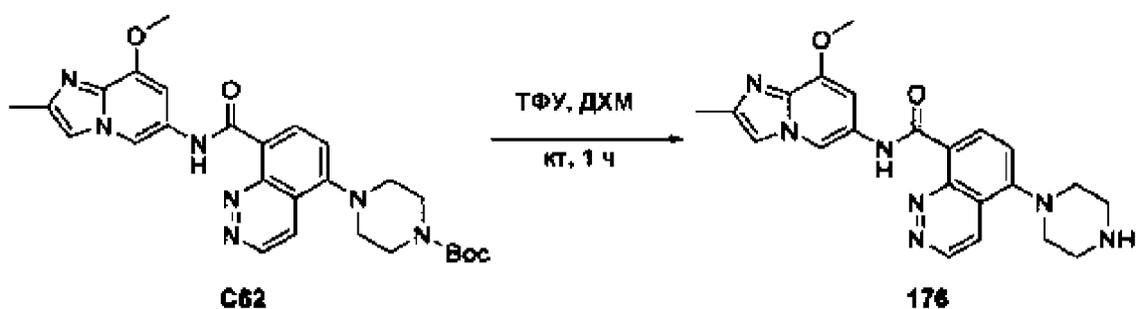
Смесь метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (500 мг, 1,343 ммоль, 1 эквив.) в NH<sub>3</sub>(g) в MeOH (20 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил 4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 73%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):358 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения С62



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,280 ммоль, 1,0 эквив.) и 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (101,2 мг, 0,420 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (2 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (273,48 мг, 0,840 ммоль, 3,0 эквив.), Xantphos (32,4 мг, 0,056 ммоль, 0,2 эквив.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (25,6 мг, 0,028 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 100 °C в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/EA (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (62 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):518  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

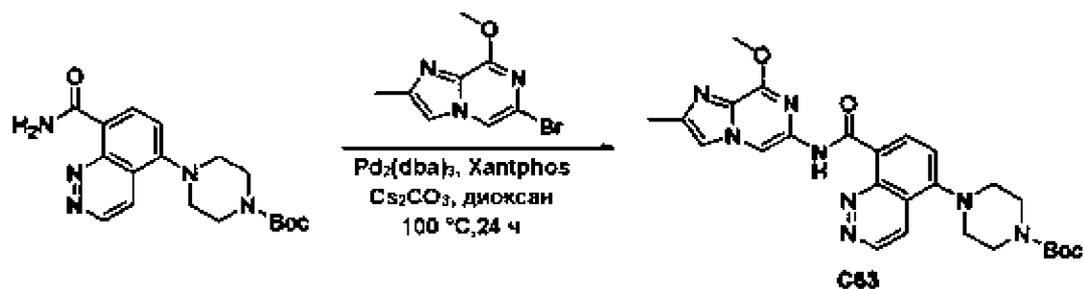
## Синтез соединения 176



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,116 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1,8 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,6 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением N-(6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида трифторацетата (21,7 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):418,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,53 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,39 (дт,  $J=3,0, 1,6$  Гц, 1H), 8,85 (ддд,  $J=8,1, 3,4, 1,8$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,61 (дт,  $J=3,3, 1,7$  Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,61 (дд,  $J=6,6, 3,5$  Гц, 4H), 3,51 (дд,  $J=6,6, 3,4$  Гц, 4H), 2,54 (с, 3H).

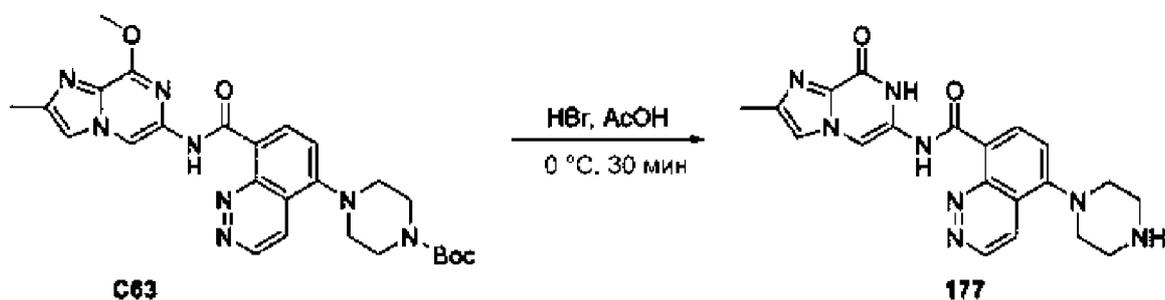
## Пример 73. Синтез соединения 177

## Синтез промежуточного соединения С63



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,420 ммоль, 1,0 эквив.) и 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (152,4 мг, 0,630 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (7,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (410,2 мг, 1,260 ммоль, 3,0 эквив.), XantPhos (48,6 мг, 0,084 ммоль, 0,2 эквив.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9,8 мг, 0,042 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 100°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

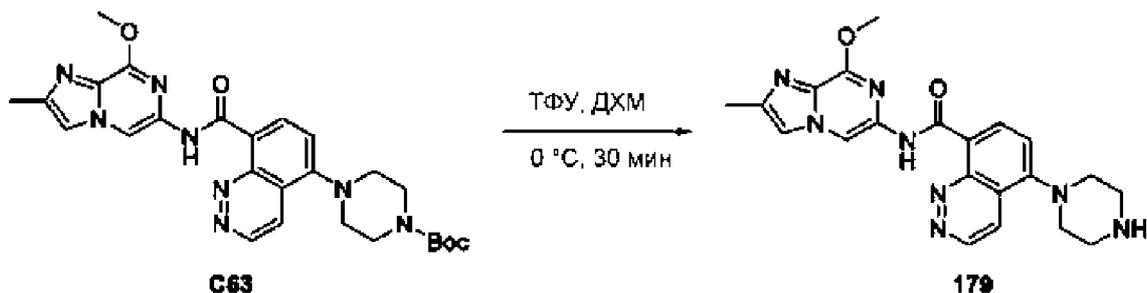
#### Синтез соединения 177



К трет-бутил 4-[8-({8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилату (100 мг, 0,193 ммоль, 1 эквив.) по каплям добавляли  $\text{NBr}$  (4 мл, 30% в  $\text{AcOH}$ , %масс./масс.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением соли N-{2-метил-8-оксо-7H-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (19,3 мг, 25%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,76 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=5,8$  Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 6,86 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,85-2,77 (м, 4H), 2,76-2,69 (м, 4H), 1,74 (с, 3H).

#### Пример 74. Синтез соединения 179

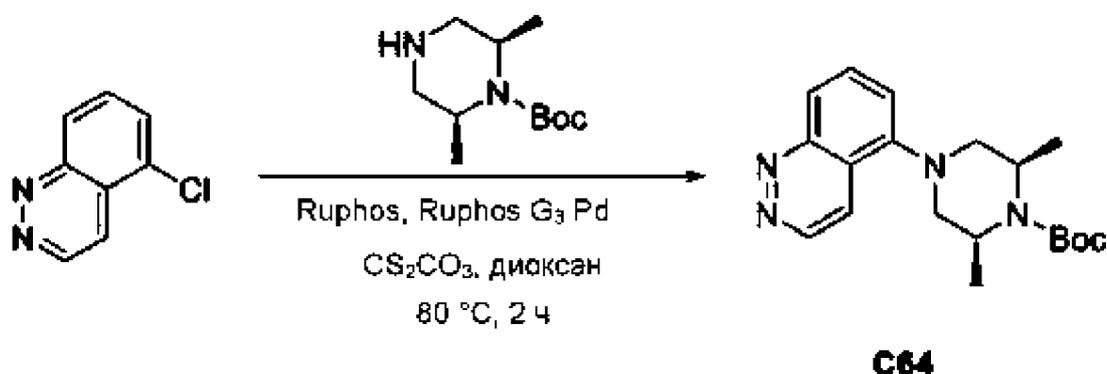
#### Синтез соединения 179



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,096 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (1.2 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,4 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением N-{8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):419 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,54 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,92 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,57 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,33 (с, 3H), 3,60-3,58 (м, 4H), 3,52-3,50 (м, 4H), 2,55 (с, 3H).

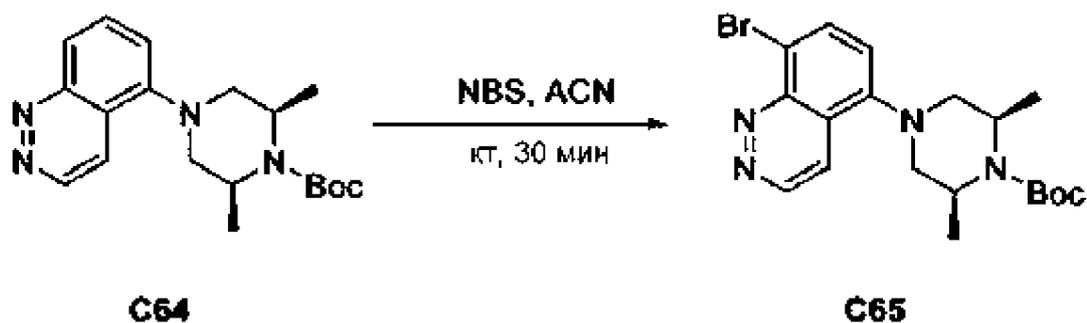
#### Пример 75. Синтез соединения 172

##### Синтез промежуточного соединения С64



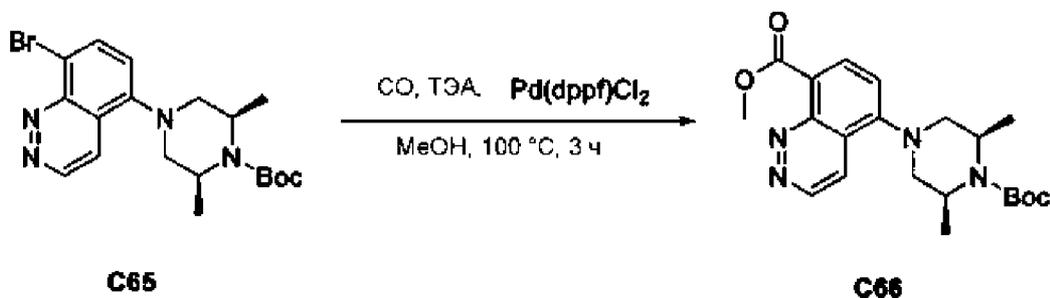
К перемешиваемой смеси 5-хлорциннолина (220 мг, 1,337 ммоль, 1,0 эквив.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (429,7 мг, 2,006 ммоль, 1,5 эквив.) в диоксане (5,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,31 г, 4,011 ммоль, 3 эквив.), Ruphos (124,7 мг, 0,267 ммоль, 0,2 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (111,8 мг, 0,134 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(циннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (330 мг, 72%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):343 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C65



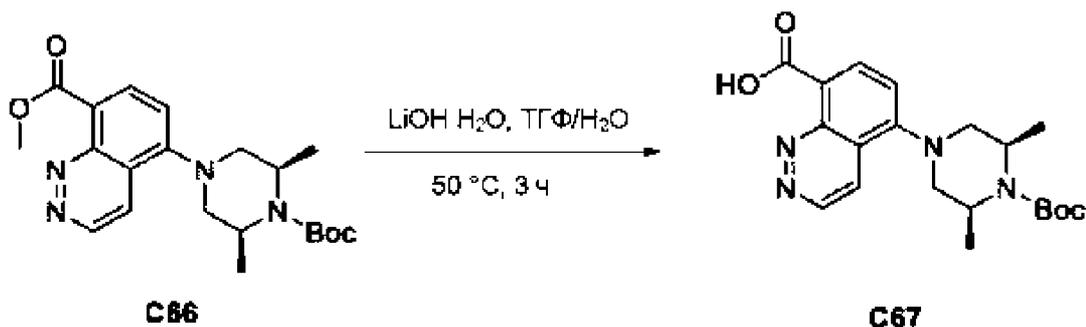
К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-(циннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,876 ммоль, 1,0 эквив.) в ацетонитриле (6 мл) добавляли NBS (155,9 мг, 0,876 ммоль, 1,0 эквив.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бромциннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (260 мг, 70%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):421 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C66



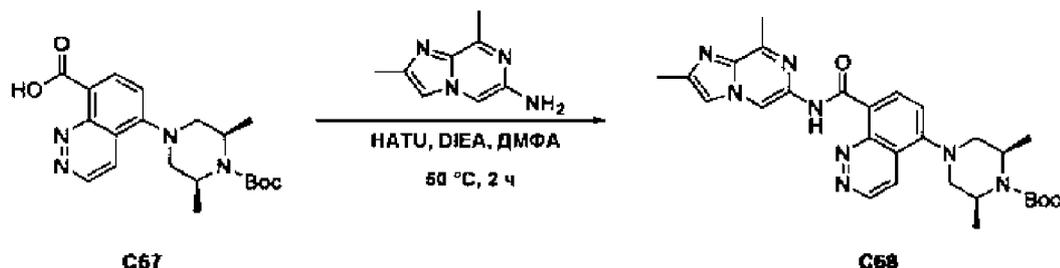
К раствору трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бромциннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0,546 ммоль, 1,0 эквив.) в метаноле (15 мл) добавляли TEA (165,3 мг, 1,638 ммоль, 3,0 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (39,9 мг, 0,055 ммоль, 0,1 эквив.) в резервуаре высокого давления. Давление реакционной смеси повышали до 1 МПа монооксидом углерода при 100 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилата (200 мг, 91%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):401 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения С67



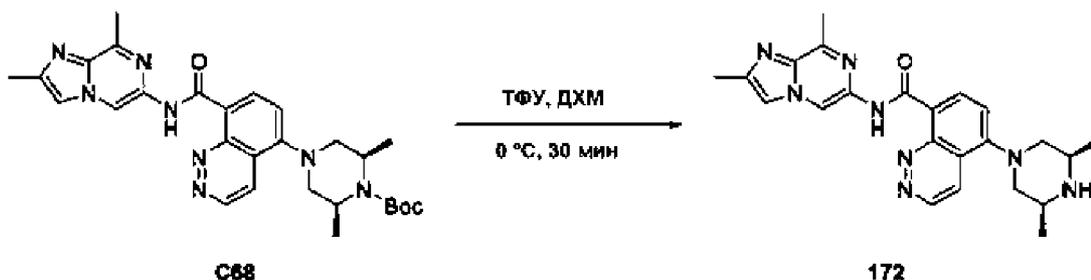
К перемешиваемой смеси метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксилат (200 мг, 0,499 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (167,6 мг, 3,992 ммоль, 8,0 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем разбавляли водой (10 мл), подкисляли до рН 6 концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (200 мг, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):387 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения С68



К перемешиваемой смеси 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоновой кислоты (100 мг, 0,259 ммоль, 1,0 эквив.) и HATU (177,1 мг, 0,466 ммоль, 1,8 эквив.) в ДМФА (2,5 мл) добавляли DIEA (133,8 мг, 1,036 ммоль, 4,0 эквив.) и 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-амин (62,9 мг, 0,389 ммоль, 1,5 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (1:1) с получением рац-трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 95%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):531 [M+H]<sup>+</sup>.

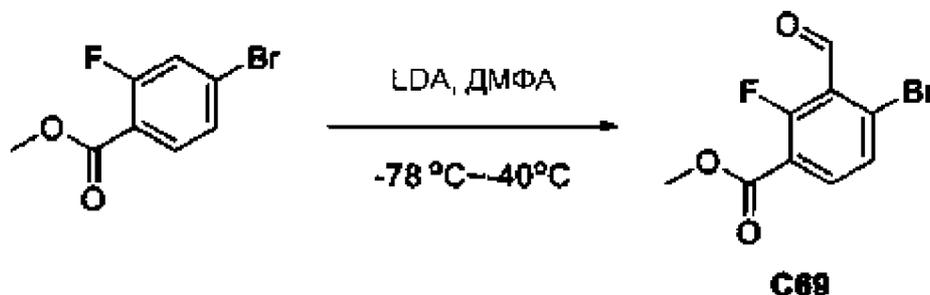
## Синтез соединения 172



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,151 ммоль, 1,0 эквив.) в ДХМ (0,9 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,3 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 1, Градиент 2) с получением N-{2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил}-5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]циннолин-8-карбоксамида (27,8 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):431 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,18 (с, 1H), 9,53 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,74 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,46 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,39-3,38 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,46-2,42(м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,04 (д,  $J=6,3$  Гц, 6H).

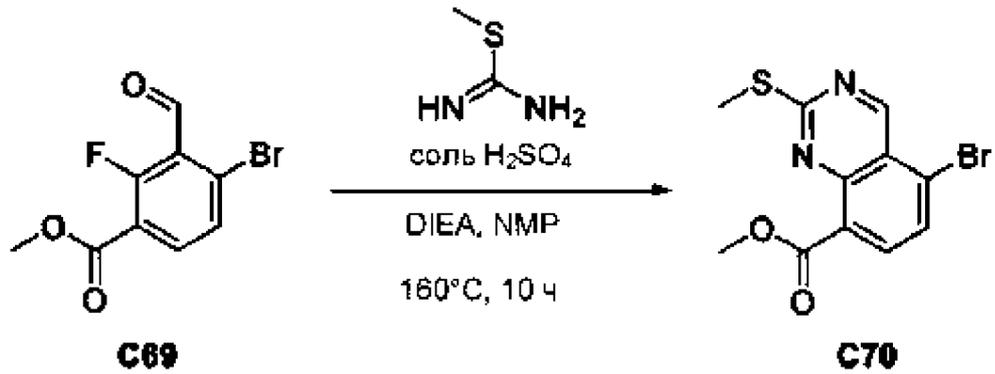
#### Пример 76. Синтез соединения 180

##### Синтез промежуточного соединения C69



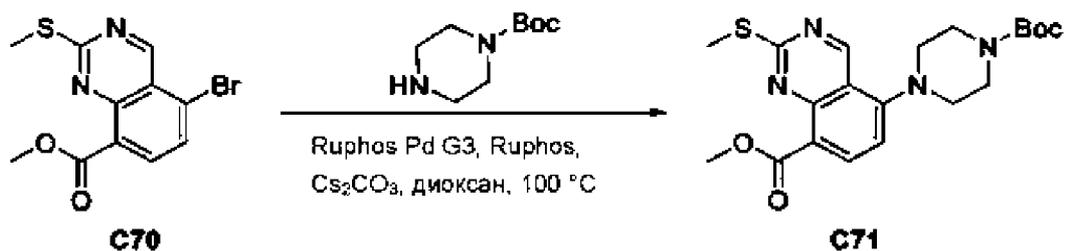
К раствору метил 4-бром-2-фторбензоата (3 г, 12,874 ммоль, 1 эквив.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LDA (в 2 М ТГФ) (1,79 г, 16,736 ммоль, 1,3 эквив.) при -70 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при -70 °С в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор ДМФА (1,88 г, 25,748 ммоль, 2,0 эквив.) в 5 мл ТГФ и полученную смесь перемешивали еще в течение 60 мин при -70 °С. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ/ЕА (2:1) с получением метил 4-бром-2-фтор-3-формилбензоата (2 г, 60%) в виде твердого вещества.

##### Синтез промежуточного соединения C70



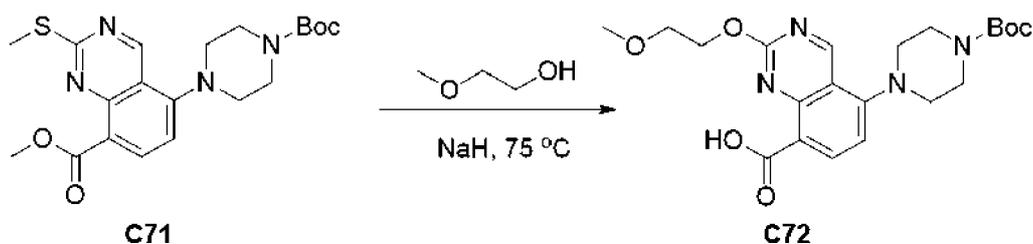
Смесь метил 4-бром-2-фтор-3-формилбензоата (100 мг, 0,383 ммоль, 1 эквив.), метилсульфанилметанимида (207,18 мг, 2,298 ммоль, 6 эквив.), NMP (5 мл) и DIEA (297,07 мг, 2,298 ммоль, 6 эквив.) нагревали в течение 10 ч при  $160^\circ\text{C}$  под микроволновым излучением. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 1) с получением метил 5-бром-2-(метилсульфанил)хиназолин-8-карбоксилата (25 мг, 21%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 313  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C71



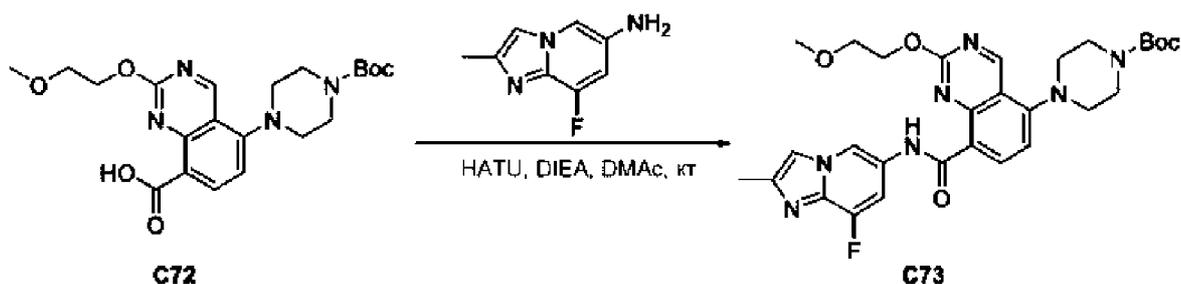
К смеси метил 5-бром-2-(метилсульфанил)хиназолин-8-карбоксилата (250 мг, 0,798 ммоль, 1 эквив.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (223,03 мг, 1,197 ммоль, 1,5 эквив.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (520,20 мг, 1,596 ммоль, 2 эквив.) в диоксане (5 мл) добавляли Ruphos (74,50 мг, 0,160 ммоль, 0,2 эквив.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (66,77 мг, 0,080 ммоль, 0,1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали PE/EA (1:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(метилсульфанил)хиназолин-8-карбоксилата (150 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C72



К 2-метоксиэтанолю (5 мл, 65,707 ммоль, 196,42 эквив.) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 17,93 мг) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(метилсульфанил)хиназолин-8-карбоксилата (140 мг, 0,335 ммоль, 1 эквив.). Реакционную смесь нагревали до 75 °С и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, подкисляли до pH 4 с помощью HCl (водн.), затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 2) с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метоксиэтокси)хиназолин-8-карбоновой кислоты (90 мг, 62%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 433 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C73



Смесь 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метоксиэтокси)хиназолин-8-карбоновой кислоты (80 мг, 0,185 ммоль, 1 эквив.), HATU (84,40 мг, 0,222 ммоль, 1,2 эквив.), DIEA (47,82 мг, 0,370 ммоль, 2,0 эквив.), и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (36,66 мг, 0,222 ммоль, 1,2 эквив.) в ДМФА (5 мл, 64,608 ммоль, 349,27 эквив.) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 3) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хиназолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 580 [M+H]<sup>+</sup>.

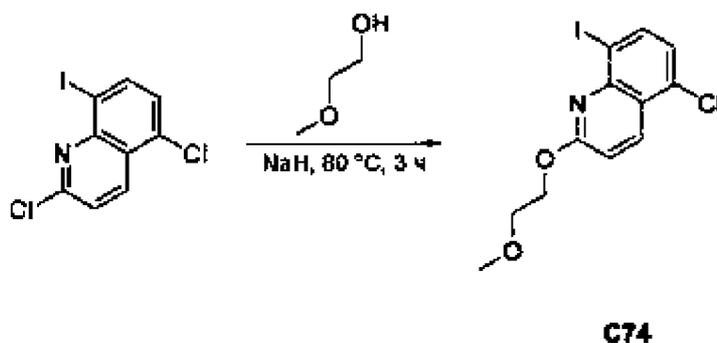
#### Синтез соединения 180



Раствор трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-(2-метоксиэтокс)хиназолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,069 ммоль, 1 эквив.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (0,5 мл, 6,732 ммоль, 97,55 эквив.) в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 4, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокс)-5-(пиперазин-1-ил)хиназолин-8-карбоксамида; трифторуксусной кислоты (2,6 мг, 6%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 480 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,73 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,58 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,75 (т, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,43-3,32 (м, 11H). <sup>19</sup>F ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -73,79, -131,17

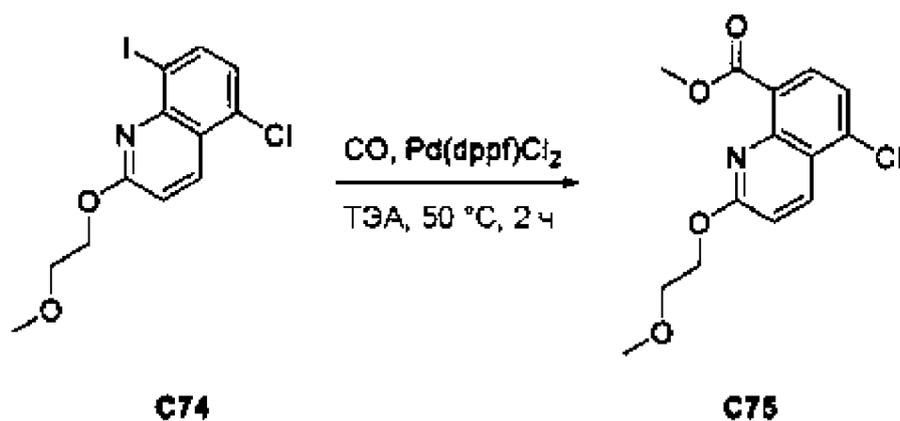
#### Пример 77. Синтез соединения 173

##### Синтез промежуточного соединения C74



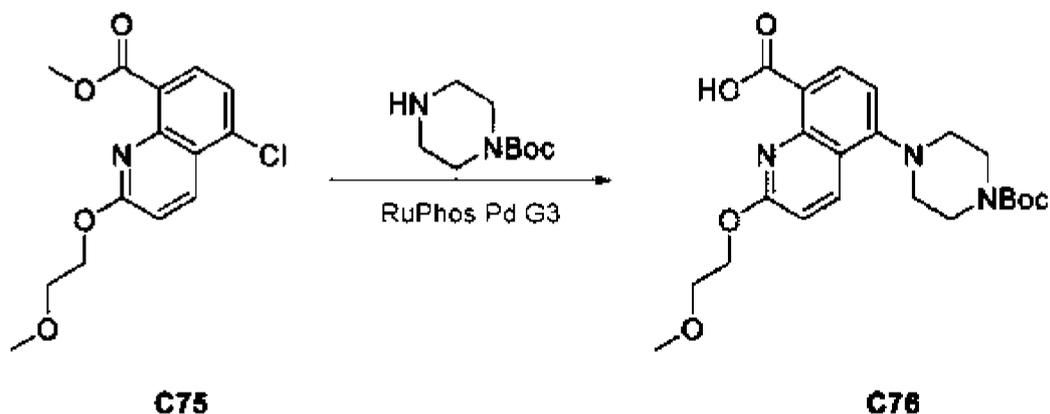
К 2-метоксиэтанола (3,76 г, 49,376 ммоль, 32 эквив.) порциями добавляли NaH (0,19 г, 4,629 ммоль, 3,0 эквив. 60%) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С. К реакционной смеси порциями добавляли 2,5-дихлор-8-иодохинолин (0,5 г, 1,543 ммоль, 1 эквив.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (10 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой (2×5 мл) с получением 5-хлор-8-иодо-2-(2-метоксиэтокс)хинолона (4,0 г). ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 364 [M+H]<sup>+</sup>.

##### Синтез промежуточного соединения C75



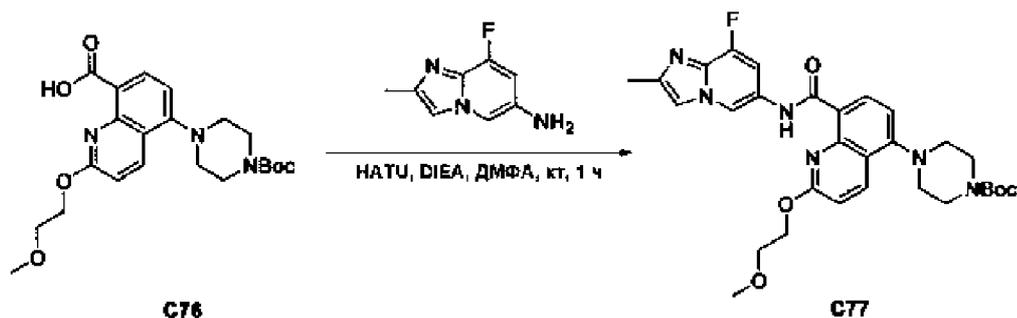
К раствору 5-хлор-8-иодо-2-(2-метоксиэтокси)хинолона (300 мг, 0,825 ммоль, 1 эквив.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (67,22 мг, 0,083 ммоль, 0,1 эквив.) и ТЕА (250,48 мг, 2,475 ммоль, 3,0 эквив.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 1 мин, затем повышали давление до 20 атм. монооксидом углерода и нагревали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали для удаления нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали РЕ:ЕА (4:1) с получением метил 5-хлор-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксилата (230 мг, 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 296 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C76



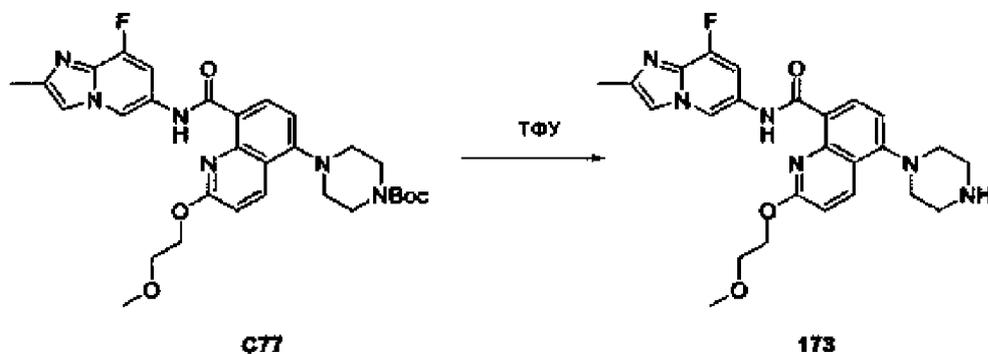
К смеси метил 5-хлор-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксилата (200 мг, 0,676 ммоль, 1 эквив.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (251,93 мг, 1,352 ммоль, 2,0 эквив.) и *t*-BuONa (129,99 мг, 1,352 ммоль, 2,0 эквив.) в ДМФА (6 мл) добавляли и RuPhos Pd G3 (56,56 мг, 0,068 ммоль, 0,1 эквив.) и RuPhos (63,12 мг, 0,135 ммоль, 0,2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 110 °С в атмосфере азота, затем фильтровали. Фильтрат очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 1, Градиент 4) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксилата (40 мг, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 432 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C77



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоновой кислоты (35 мг, 0,081 ммоль, 1 эквив.) и HATU (37,01 мг, 0,097 ммоль, 1,2 эквив.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (31,45 мг, 0,243 ммоль, 3,0 эквив.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (16,08 мг, 0,097 ммоль, 1,2 эквив.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 2, Градиент 2) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 579  $[M+H]^+$ .

## Синтез соединения 173

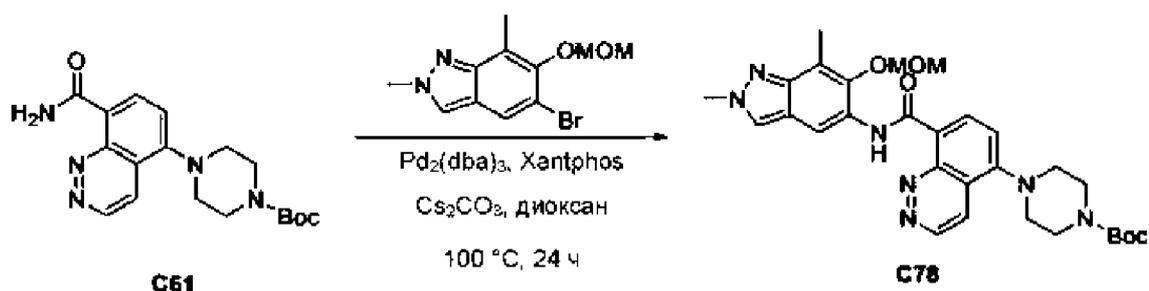


Смесь трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (38 мг, 0,066 ммоль, 1 эквив.) и ТФУ (0,1 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью 7 N  $\text{NH}_3$  (газ) в метаноле, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 1, Градиент 5) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)-5-(пиперазин-1-ил)хинолин-8-карбоксамида (17 мг, 54%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 479  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,88 (с, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 8,40 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,92 (дд,  $J=3,2, 1,0$  Гц, 1H), 7,26 (дд,  $J=12,6, 1,7$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J=8,7, 4,8$  Гц, 2H), 4,72-4,63 (м, 2H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 8H), 2,36

(д,  $J=0,9$  Гц, 3H).

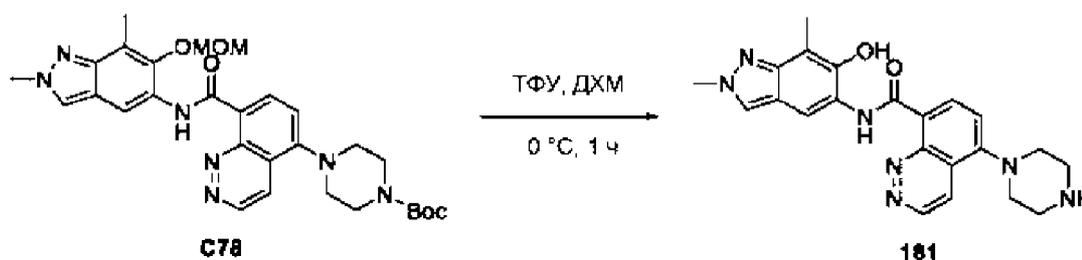
### Пример 78. Синтез соединения 181

#### Синтез промежуточного соединения C78



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,196 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазола (83,77 мг, 0,294 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (3,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (191,4 мг, 0,588 ммоль, 3 экв.), Xantphos (22,7 мг, 0,039 ммоль, 0,2 экв.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17,9 мг, 0,020 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА (100%) с получением трет-бутил 4-(8-[[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]карбамоил]циннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 73%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):562  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез соединения 181

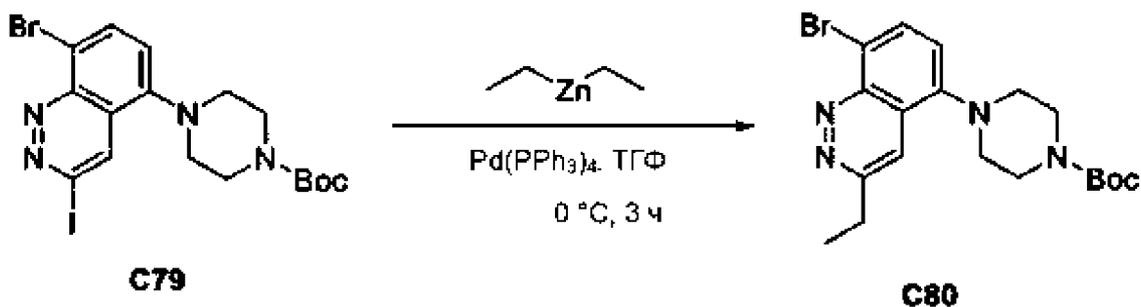


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(8-[[6-(метоксиметокси)-2,7-диметилиндазол-5-ил]карбамоил]циннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,107 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,8 мл) добавляли ТФУ (0,6 мл) по каплям при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 3) с получением N-(6-гидрокси-2,7-диметилиндазол-5-ил)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (30 мг, 67%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):418  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,28 (с, 1H), 9,56 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,99-8,93 (м, 2H), 8,81 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,51 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,46-3,45 (м, 4H), 3,42-3,35 (м, 4H), 2,42 (с, 3H).



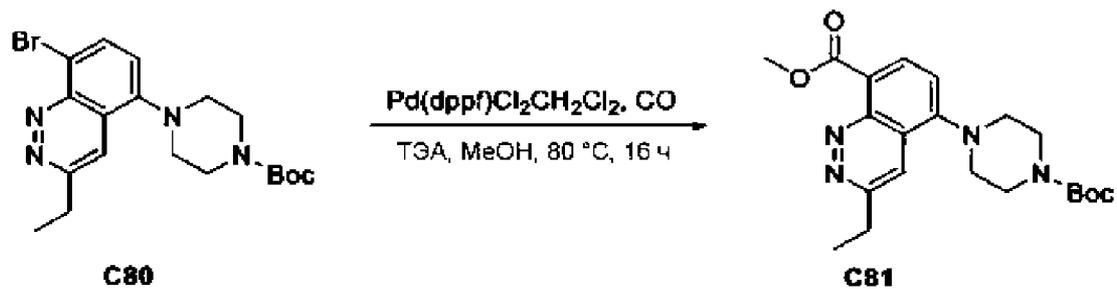
температуры, и перемешивали в течение 1 ч. В высушенную продувкой азотом колбу Шленка загружали трет-бутил 4-(8-бромциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 5,085 ммоль, 1,0 экв.) и сухой ТГФ (40 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °С, и по каплям добавляли сухой  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0,79 г, 5,594 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, охлаждали до -78 °С, и по каплям добавляли раствор  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин, затем к смеси добавляли  $\text{I}_2$  (2,58 г, 10,170 ммоль, 2,0 экв.) при -78 °С. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (10 мл) при 0 °С, разбавляли водой (100 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органические слои объединяли, промывали  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (водн.) (1×200 мл) и водой (1×200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (3:1) с получением трет-бутил 4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 30%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения С80



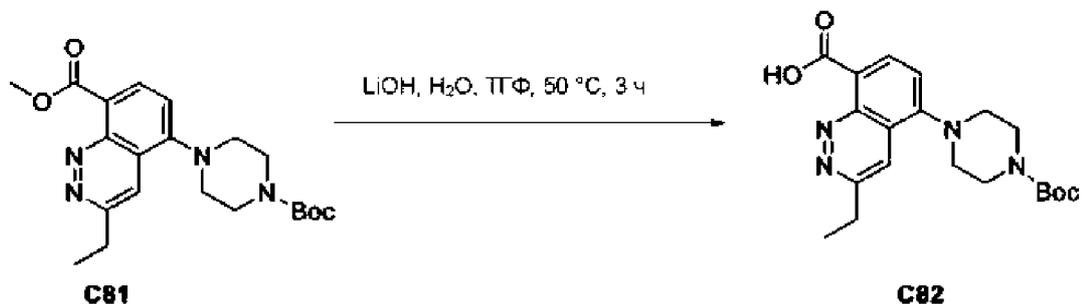
К раствору трет-бутил 4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (130,0 мг, 0,251 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2,6 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28,8 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) и диэтилцинк (0,38 мл, 0,376 ммоль, 1,5 экв.) (1М в ТГФ) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, затем гасили с помощью  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (3 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×3 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (1× 5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (3:1) с получением трет-бутил 4-(8-бром-3-этилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 71%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения С81



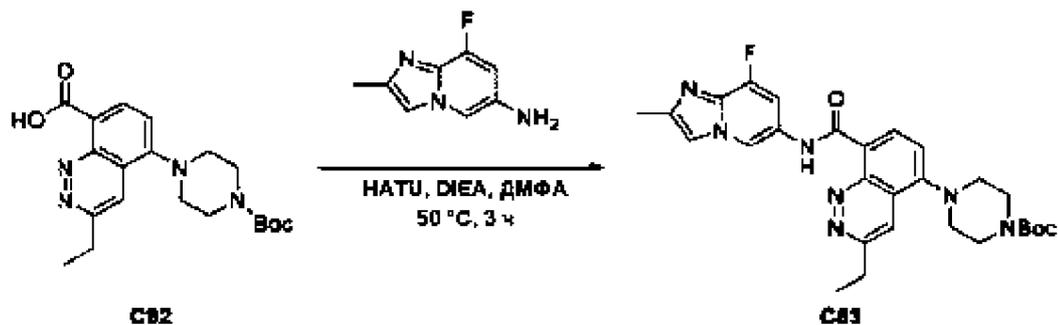
К раствору трет-бутил 4-(8-бром-3-этилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75,0 мг, 0,178 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли ТЕА (54,0 мг, 0,534 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14,5 мг, 0,018 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 1 мин, затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (3:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-этилциннолин-8-карбоксилата (70 мг, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C82



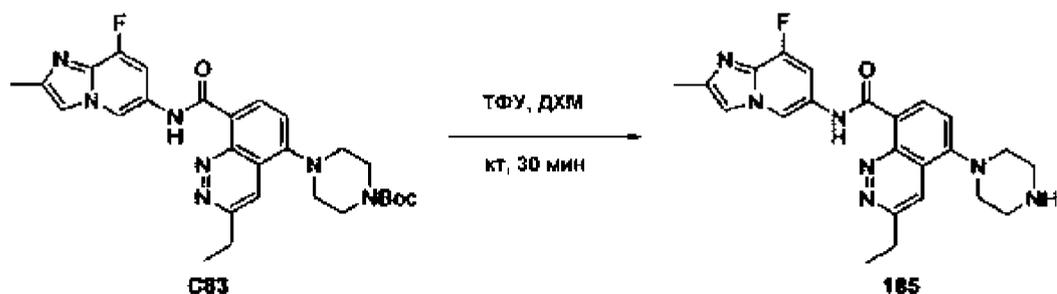
К перемешиваемой смеси метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-этилциннолин-8-карбоксилата (70,0 мг, 0,175 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли воду (1 мл) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (58,7 мг, 1,400 ммоль, 8,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем подкисляли до рН 6 с помощью 1 н.  $\text{HCl}$ . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×2 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-этилциннолин-8-карбоновой кислоты (55 мг, 81%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C83



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-этилциннолин-8-карбоновой кислоты (55 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (23,5 мг, 0,142 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (1,0 мл) добавляли DIEA (73,6 мг, 0,568 ммоль, 4,0 экв.) и HATU (81,2 мг, 0,213 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×3 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА с получением трет-бутил 4-[3-этил-8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 72%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):534[M+H]<sup>+</sup>.

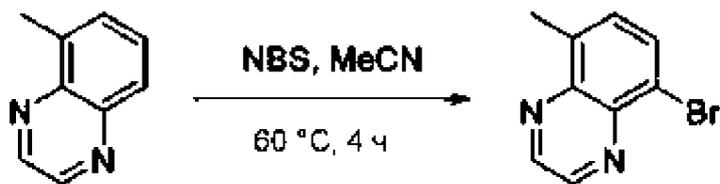
#### Синтез соединения 185



К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-[3-этил-8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 1, Градиент 1) с получением 3-этил-N-{{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (14 мг, 29%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):434 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,28 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,45 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,41 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,27 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 3,13-3,07 (м, 4H), 3,05-2,99 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,45 (т, *J*=7,6 Гц, 3H).

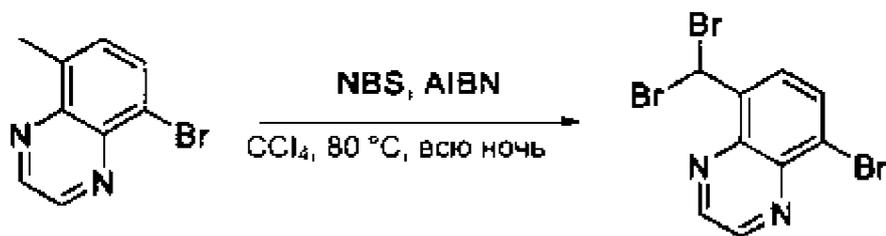
#### Пример 81. Синтез соединения 186

## Синтез промежуточного соединения С84

**С84**

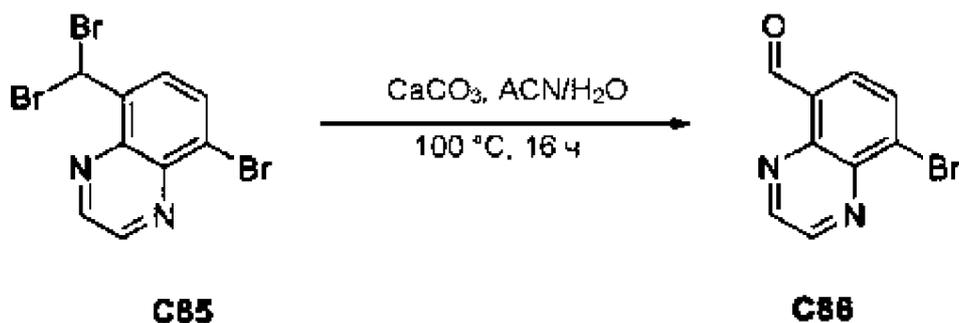
Смесь 5-метилхиноксалина (36 г, 249,693 ммоль, 1 экв.), NBS (88,88 г, 499,386 ммоль, 2 экв.) и ацетонитрила (700 мл) восстанавливали азотом в течение пяти минут. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали петролейным эфиром: дихлорметаном (1:2) с получением 5-бром-8-метилхиноксалина (15,2 г, 27%) в виде твердого вещества.

## Синтез промежуточного соединения С85

**С84****С85**

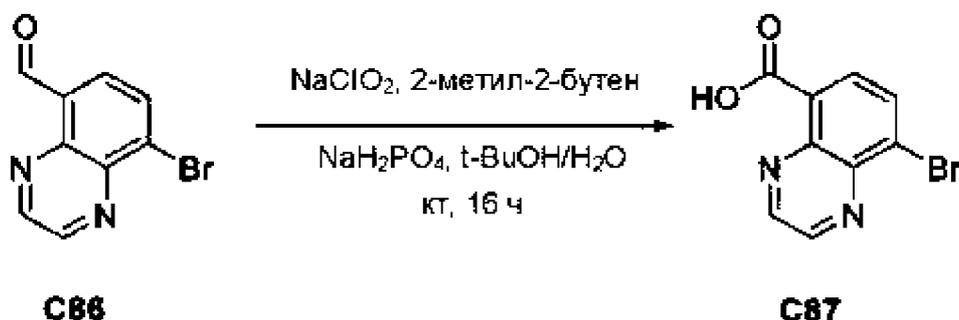
К раствору 5-бром-8-метилхиноксалина (5,1 г, 22,862 ммоль, 1 экв.) в тетрахлориде углерода (100 мл) добавляли NBS (8,14 г, 45,724 ммоль, 2 экв.) и AIBN (1,88 г, 11,431 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью петролейного эфира: дихлорметана (1:2) с получением 5-бром-8-(дибромметил)хиноксалина (8,2 г, 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 381  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Синтез промежуточного соединения С86



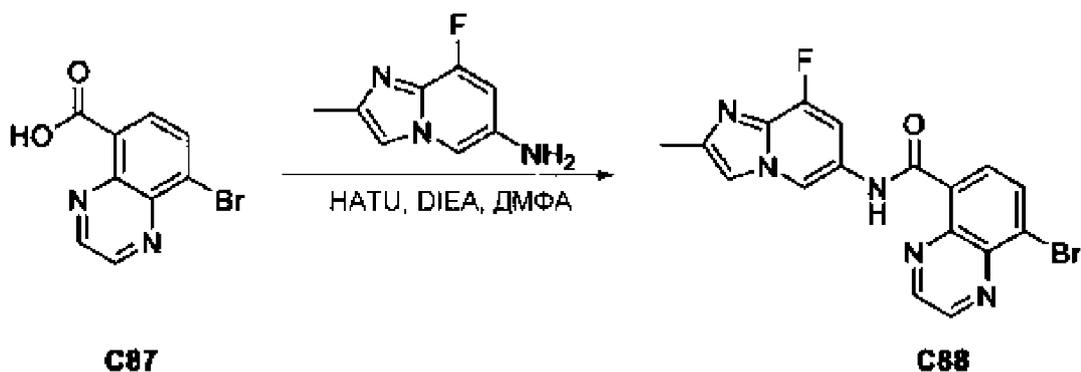
К смеси 5-бром-8-(дибромметил) хиноксалина (8,1 г, 21,267 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (100 мл, 3843,493 ммоль, 180,72 экв.) и воде (50 мл, 2775,465 ммоль, 130,50 экв.) добавляли  $\text{CaCO}_3$  (649,21 г, 6486,435 ммоль, 305 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученным водный слой экстрагировали с помощью ДХМ три раза. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1:1) с получением 8-бромхиноксалин-5-карбальдегида (4,2 г, 83%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 237  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C87



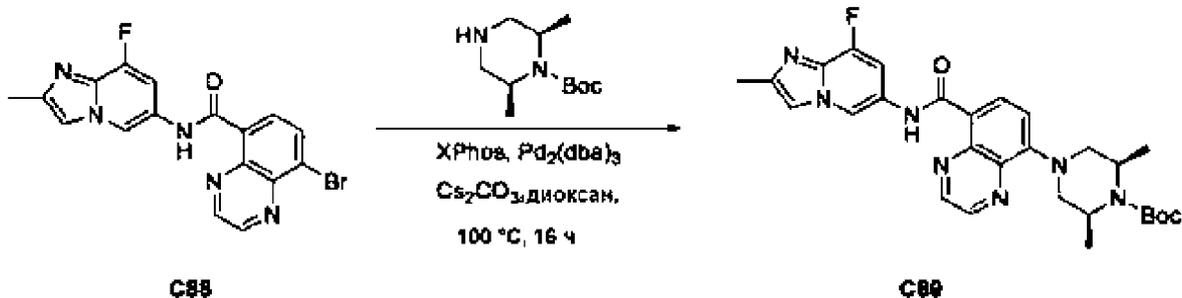
К смеси 8-бромхиноксалин-5-карбальдегида (4,1 г, 17,295 ммоль, 1 экв.) в 2-метил-2-пропаноле (76 мл, 1025,323 ммоль, 59,28 экв.) и воде (76 мл, 4218,707 ммоль, 243,92 экв.) добавляли 3-метил-1-бутен (12,13 г, 172,950 ммоль, 10 экв.), хлорит натрия (3,91 г, 43,238 ммоль, 2,5 экв.) и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (12,45 г, 103,770 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем подкисляли до pH 6-7. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали ДХМ три раза с получением 8-бромхиноксалин-5-карбоновой кислоты (2,6 г, 59%). ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 253  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Синтез промежуточного соединения C88



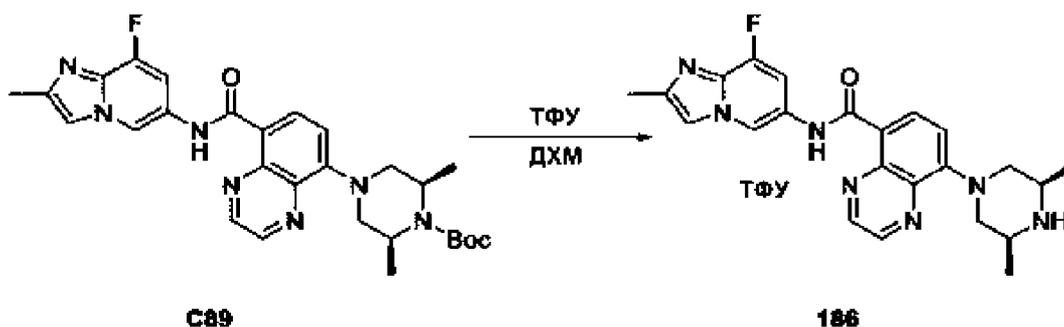
К раствору 8-бромхиноксалин-5-карбоновой кислоты (2,5 г, 9,879 ммоль, 1 экв.) в диметилформаиде (35 мл) добавляли HATU (4,88 г, 12,843 ммоль, 1,30 экв.) и DIEA (3,83 г, 29,637 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-амин (1,79 г, 10,867 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали этилацетатом с получением 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} хиноксалин-5-карбоксамида (3,2 г, 81%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):400[M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез промежуточного соединения C89



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (73,90 мг, 0,344 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2,00 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1 : 2) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (53 мг, 35%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):534 [M+H]<sup>+</sup>.

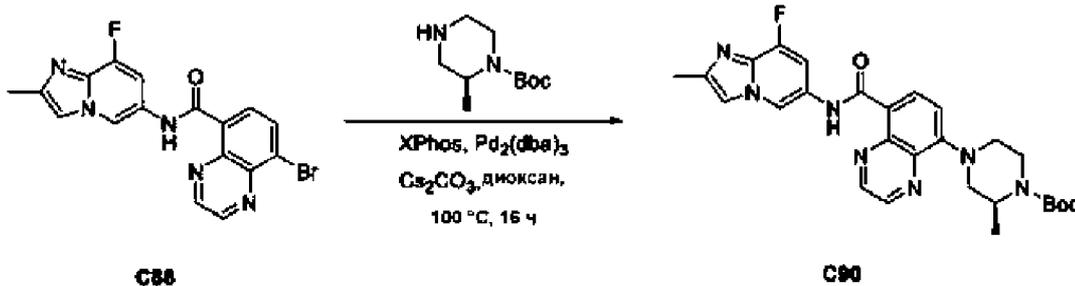
#### Синтез соединения 186



Раствор трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил} карбамоил) хиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (53 мг, 0,099 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 1, Градиент 2) с получением 8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (20 мг, 46%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 434  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,55 (с, 1H), 9,50 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,27 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 9,17 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,15 (дд,  $J=2,6, 1,2$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,31 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,12-2,97 (м, 2H), 2,44 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,31 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

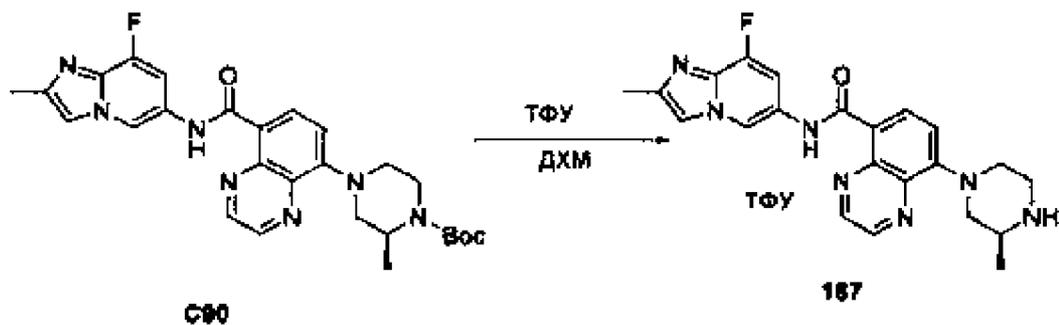
### Пример 82. Синтез соединения 187

#### Синтез промежуточного соединения C90



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} хиноксалин-5-карбоксамида (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (69,06 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5,75 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) и  $Pd_2(dba)_3$  (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ C$  в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1 : 2) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (48 мг, 32%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520  $[M+H]^+$ .

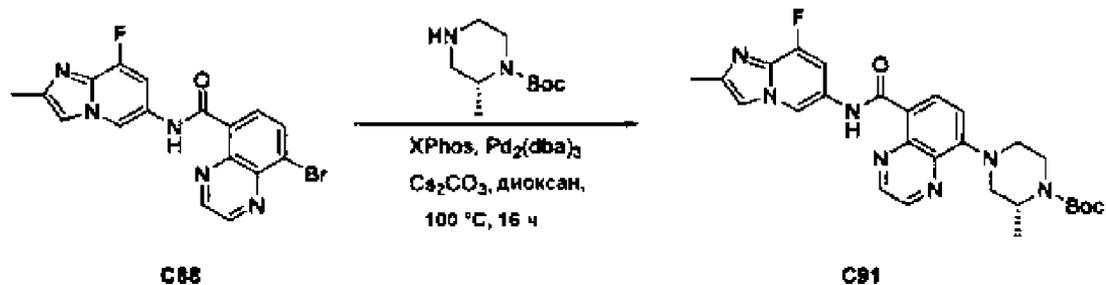
#### Синтез соединения 187



Раствор трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (48 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали трифторацетальдегид (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 3, Градиент 4) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}-8-(3-метилпиперазин-1-ил) хиноксалин-5-карбоксамид (20 мг, 52%). **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 420 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (с, 1H), 9,52 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,17 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,17 (дд,  $J=2,7, 1,2$  Гц, 1H), 7,96-7,86 (м, 1H), 7,48 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,27-4,16 (м, 4H), 3,35 (т,  $J=9,5$  Гц, 2H), 3,17 (дд,  $J=13,1, 10,3$  Гц, 1H), 2,45 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,33 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

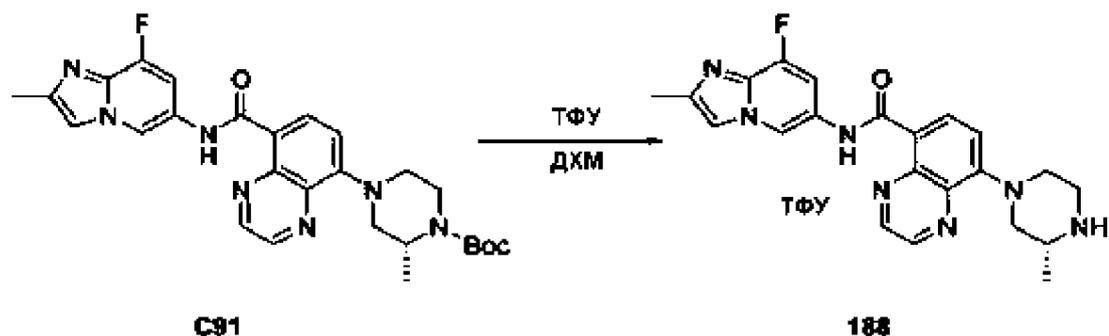
### Пример 83. Синтез соединения 188

#### Синтез промежуточного соединения С91



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} хиноксалин-5-карбоксамид (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2-метилпиперазин-1-карбоксилата (69,06 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ : ЕА (1 : 2) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 20%) в виде масла. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 520 [M+H]<sup>+</sup>.

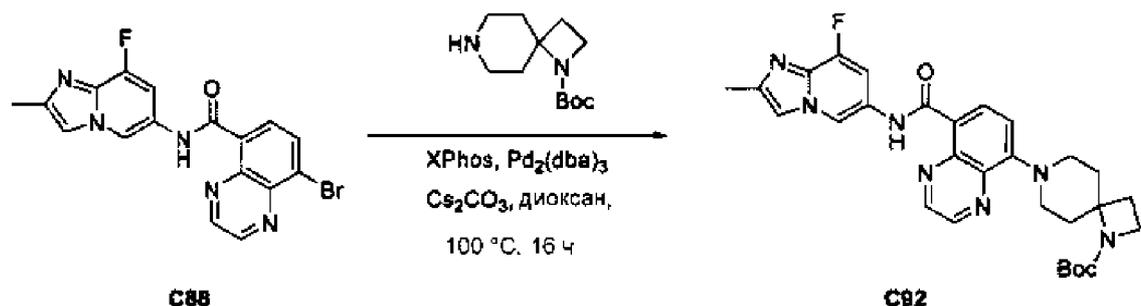
## Синтез соединения 188



Раствор трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 0,058 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 3, Градиент 4) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}-8-(3-метилпиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (17 мг, 70%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,58 (с, 1H), 9,53 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,16 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,08 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,54 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 8,00-7,89 (м, 1H), 7,47 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,26 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,16 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 3,34 (д,  $J=9,3$  Гц, 2H), 3,17 (дд,  $J=13,1, 10,4$  Гц, 1H), 2,49-2,42 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

## Пример 84. Синтез соединения 189

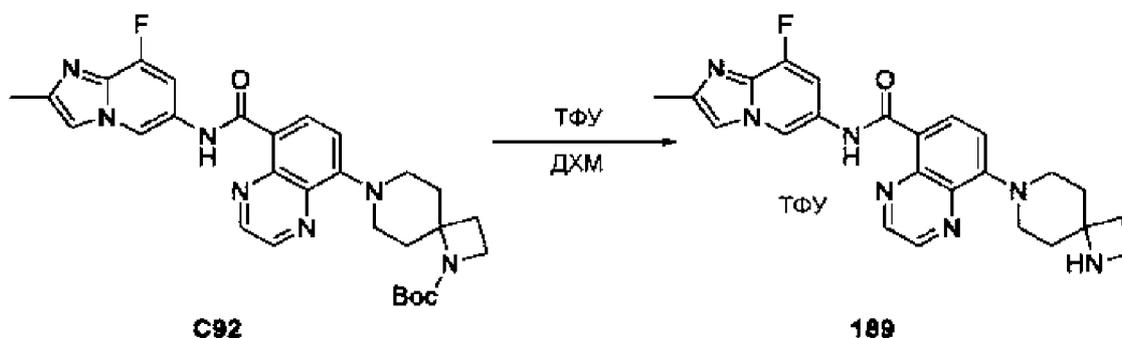
## Синтез промежуточного соединения C92



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (78,04 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1 : 2) с получением трет-бутил 7-[8-({8-фтор-

2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (58 мг, 37%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 546  $[M+H]^+$ .

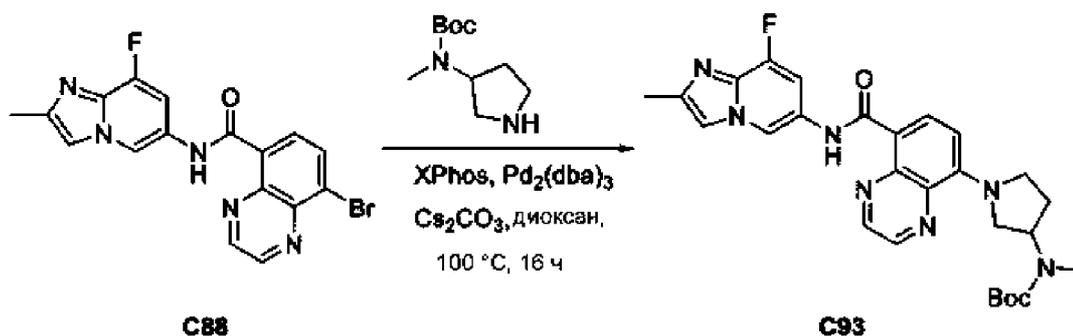
#### Синтез соединения 189



Раствор трет-бутил 7-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (58 мг, 0,106 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 5, Градиент 6) с получением 8-{{1,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил}-N-{{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (20 мг, 42%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 446  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,63 (с, 1H), 9,53 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,14 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,07 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,54 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,92 (к,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,56-3,45 (м, 2H), 2,48-2,35 (м, 5H), 2,34-2,19 (м, 4H).

#### Пример 85. Синтез соединений 190, 193 и 194

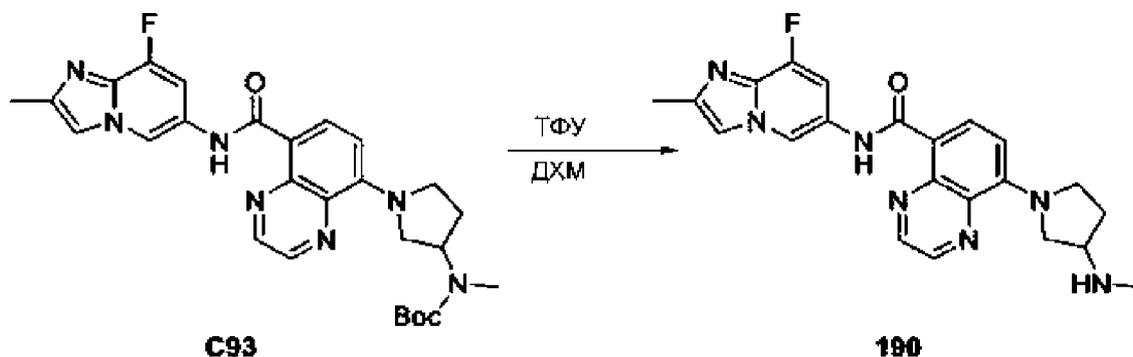
##### Синтез промежуточного соединения C93



К раствору 8-бром-N-{{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (69,06 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и  $Pd_2(dba)_3$  (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °C в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на

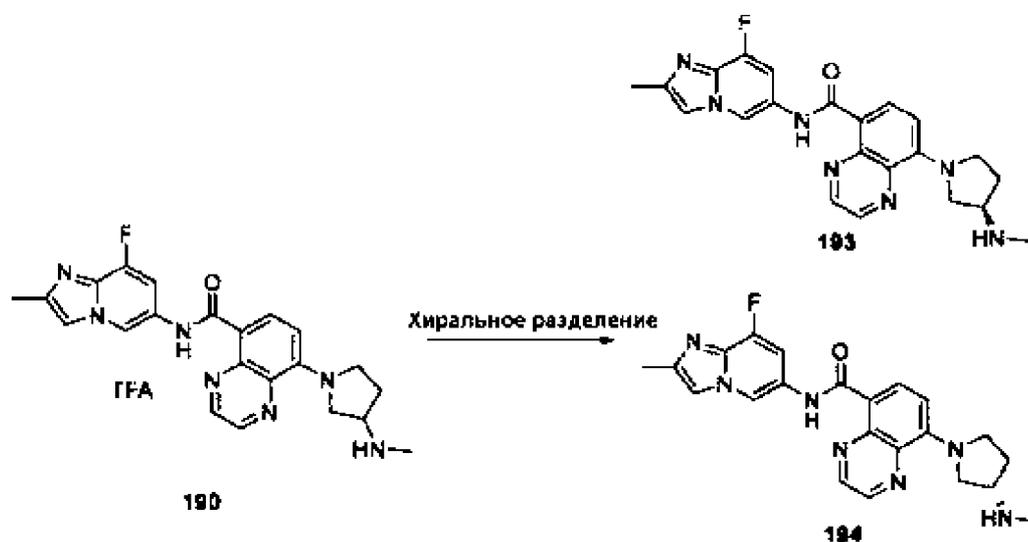
силикагеле, элюировали с помощью РЕ : ЕА (1 : 2) с получением трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (47 мг, 31%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Синтез соединения 190



Раствор трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} карбамоил) хиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (47 мг, 0,090 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 3, Градиент 4) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида (19 мг, 50%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,88 (с, 1H), 9,54 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,22-8,15 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,24 (кд,  $J=13,0$ , 5,4 Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=18,7$ , 7,5 Гц, 2H), 3,91-3,79 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,70 (д,  $J=9,7$  Гц, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,25 (дд,  $J=12,6$ , 6,4 Гц, 1H).

#### Синтез соединений 193 и 194

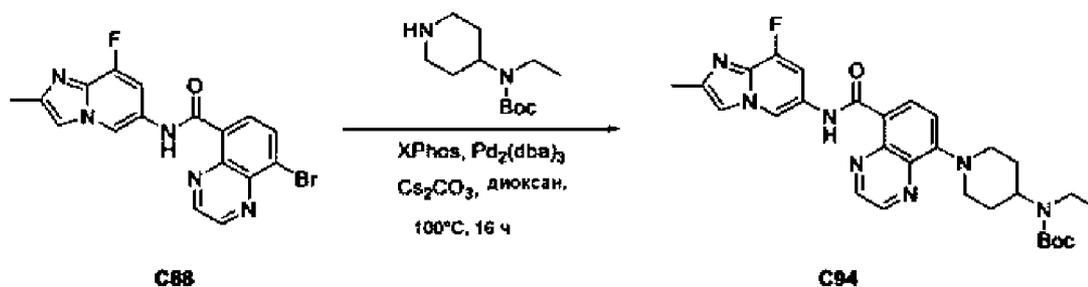


N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида очищали методом хиральной ВЭЖХ (Условие 1) с

получением **Соединения 193** (первый пик, 5,3 мг) и **Соединения 194** (второй пик, 2,4 мг) в виде твердых веществ.

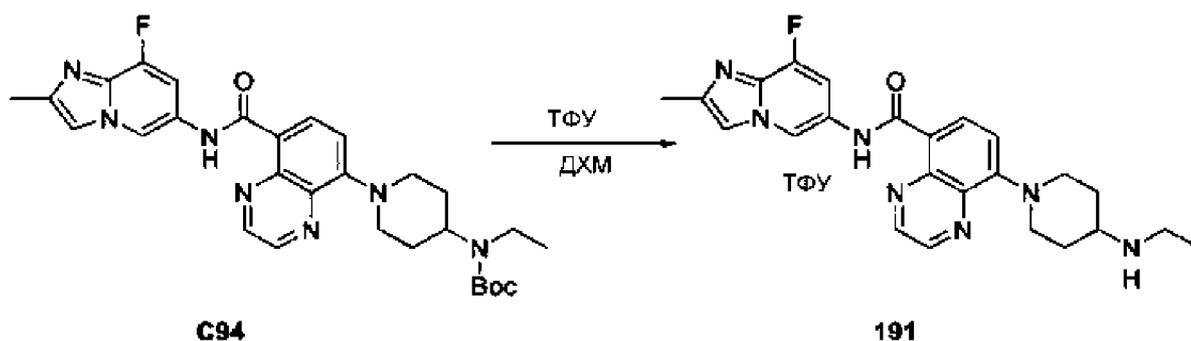
### Пример 86. Синтез соединения 191

*Синтез промежуточного соединения C94*



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (78,73 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1 : 2) с получением трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (50 мг, 32%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 548  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Синтез соединения 191

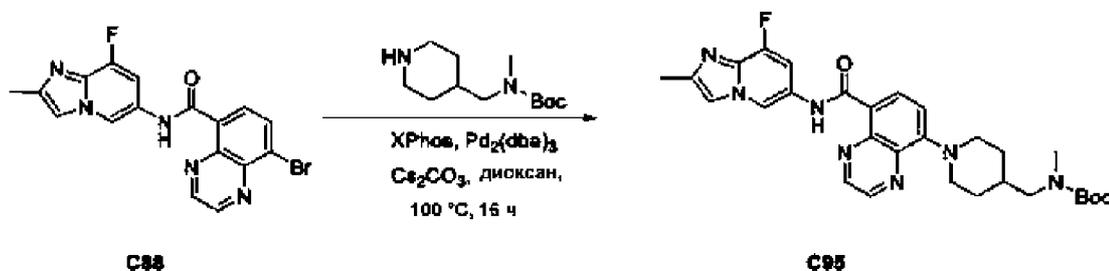


Раствор трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} карбамоил) хиноксалин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 3, Градиент 4) с получением 8-[4-(этиламино) пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (15 мг, 37%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,70

(с, 1H), 9,57 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,10 (дд,  $J=19,6, 1,8$  Гц, 2H), 8,70 (с, 2H), 8,52 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,12-7,97 (м, 1H), 7,38 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,25 (д,  $J=12,3$  Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,23-2,92 (м, 4H), 2,63-2,51 (м, 3H), 2,18 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 1,83 (тд,  $J=12,9, 9,1$  Гц, 2H), 1,25 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

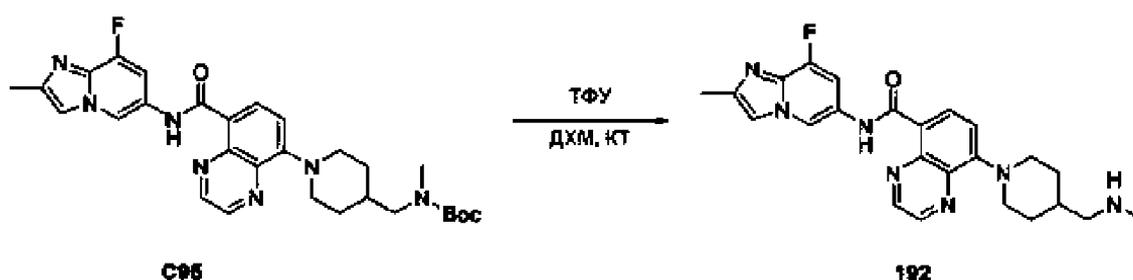
### Пример 87. Синтез соединения 192

Синтез промежуточного соединения C95



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пиперидин-4-илметил)карбамата (78,73 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE : EA (1 : 2) с получением трет-бутил N-({1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-N-метилкарбамата (40 мг, 25%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 548[M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез соединения 192

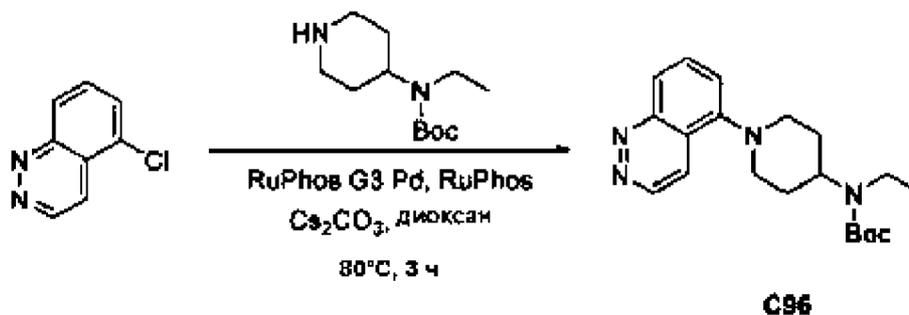


Раствор трет-бутил N-({1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперидин-4-ил}метил)-N-метилкарбамата (40 мг, 0,073 ммоль, 1 экв.) в ДХМ обрабатывали ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 5, Градиент 5, Градиент 6) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-{4-[(метиламино)метил]пиперидин-1-ил}хиноксалин-5-карбоксамид трифторацетата (6,6 мг, 20%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 448[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300

МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,74 (с, 1H), 9,60 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,12 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,04 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,09 (дд,  $J=12,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 3,09-2,88 (м, 4H), 2,63 (т,  $J=5,3$  Гц, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,95 (д,  $J=14,2$  Гц, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,55 (т,  $J=11,6$  Гц, 2H)

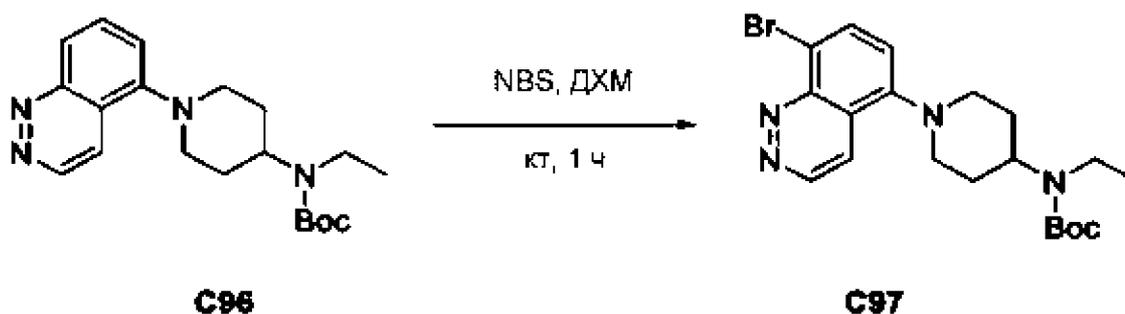
### Пример 88. Синтез соединения 139

*Синтез промежуточного соединения C96*



К перемешиваемой смеси 5-хлорциннолина (350,0 мг, 2,126 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (582,6 мг, 2,551 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (7 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,08 г, 6,378 ммоль, 3,0 экв.), RuPhos (198,4 мг, 0,425 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (177,8 мг, 0,213 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/EA (1:1) с получением трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (500 мг, 66%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

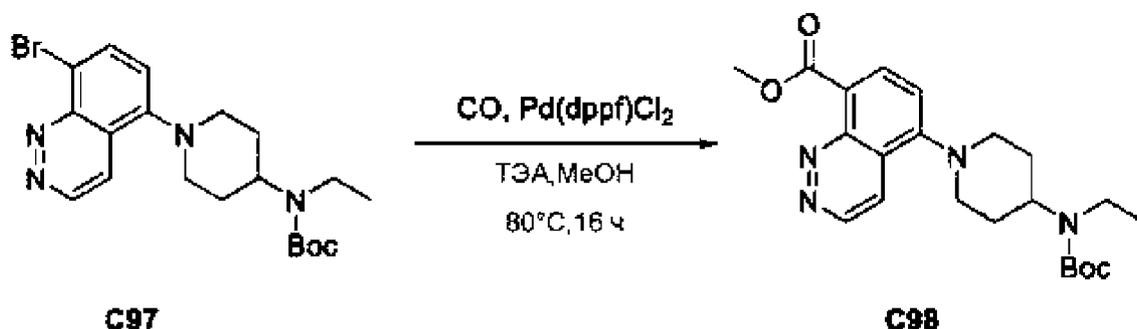
*Синтез промежуточного соединения C97*



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (500,0 мг, 1,403 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NBS (249,6 мг, 1,403 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2х 20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью

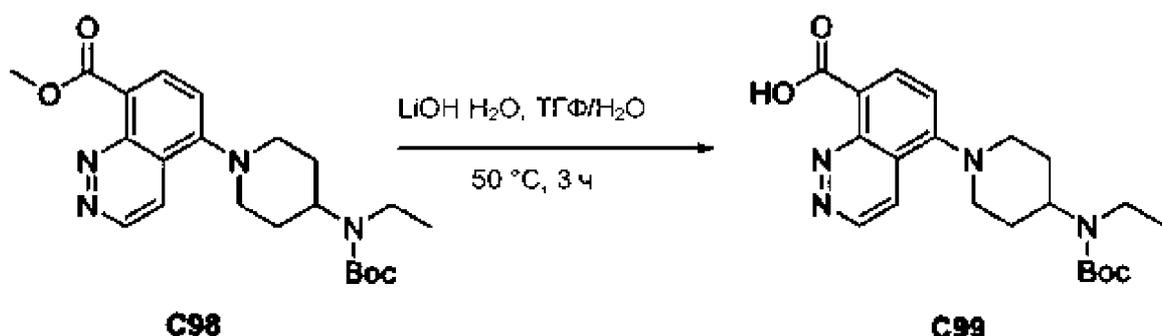
PE/EA (1:1) с получением трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (600 мг, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 435 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C98*



К раствору трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (600,0 мг, 1,378 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (25 мл) добавляли TEA (418,3 мг, 4,134 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (112,2 мг, 0,138 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин, затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA с получением метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил) (этил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилата (500 мг, 88%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 415 [M+H]<sup>+</sup>.

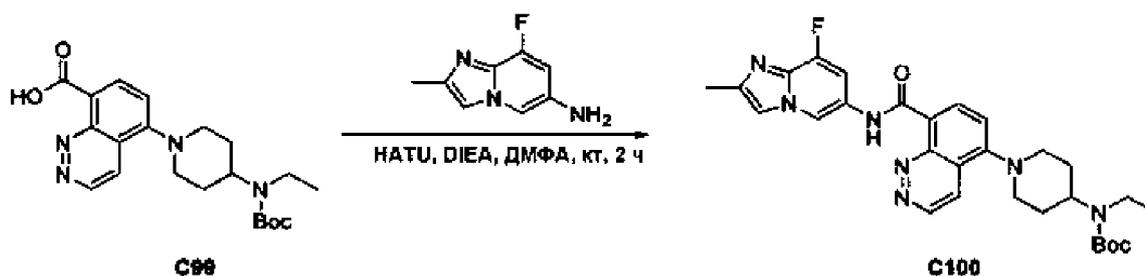
*Синтез промежуточного соединения C99*



Метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилат (280,0 мг, 0,676 ммоль, 1,0 экв.), гидроксид лития (161,7 мг, 6,760 ммоль, 10,0 экв.), тетрагидрофуран (3 мл) и воду (3 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Полученную смесь разбавляли деионизированной водой (20 мл), подкисляли до pH 6 с помощью HCl (2 н.), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-8-карбоновой кислоты

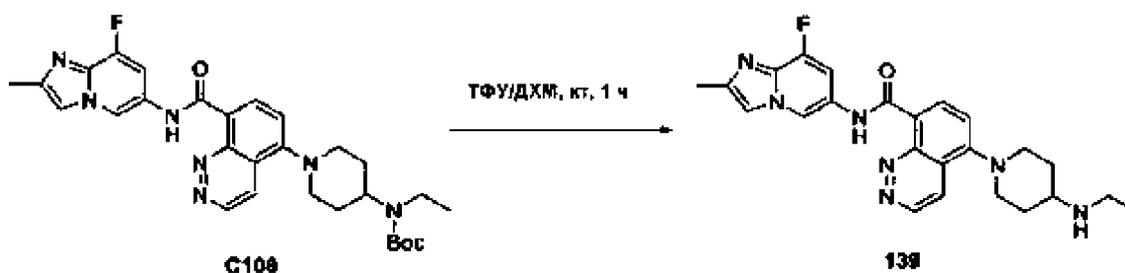
(200 мг, 70%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 401 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C100*



5-[4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]пиперидин-1-ил]циннолин-8-карбоновую кислоту (100,0 мг, 0,250 ммоль, 1,0 экв.), диметилформаид (4 мл), 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-амин (48,6 мг, 0,300 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (96,8 мг, 0,750 ммоль, 3,0 экв.), и HATU (189,8 мг, 0,500 ммоль, 2,0 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CHCl<sub>2</sub>/MeOH (40:1) с получением трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (120 мг, 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 548 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез соединения 139*

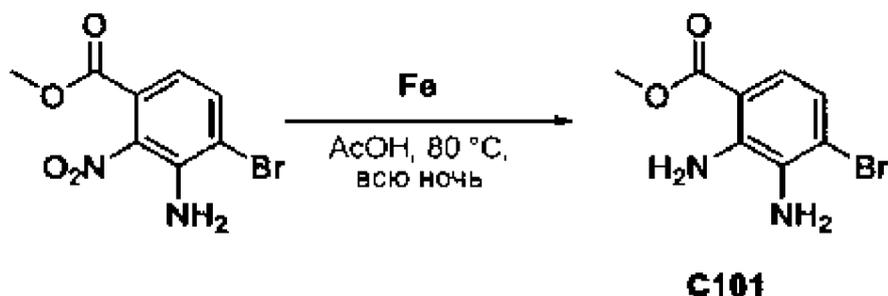


Трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)циннолин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамат (100,0 мг, 0,230 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (2 мл), и ТФУ (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Условие 10, Градиент 1) с получением 5-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}циннолин-8-карбоксамида (29,3 мг, 36%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 448 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,16 (с, 1H), 9,50 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,22 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,44 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J=12,4, 1,7$  Гц, 1H), 3,46 (д,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,93 (т,  $J=11,3$  Гц, 2H), 2,71-2,61 (м, 3H), 2,36 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 2,02 (д,

$J=12,6$  Гц, 2H), 1,62 (к,  $J=9,9$  Гц, 2H), 1,06 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

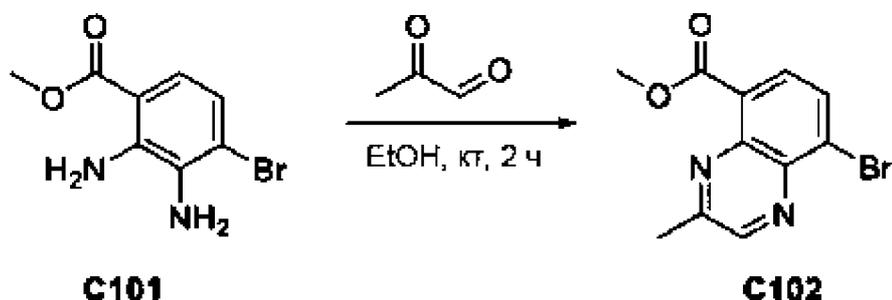
**Пример 89. Синтез соединения 197**

*Синтез промежуточного соединения C101*



К перемешиваемому раствору метил 3-амино-4-бром-2-нитробензоата (10 г, 36,356 ммоль, 1 экв.) в уксусной кислоте (200 мл) порциями добавляли железо (10,15 г, 181,780 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 50 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (14,1 г) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 245  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Синтез промежуточного соединения C102*



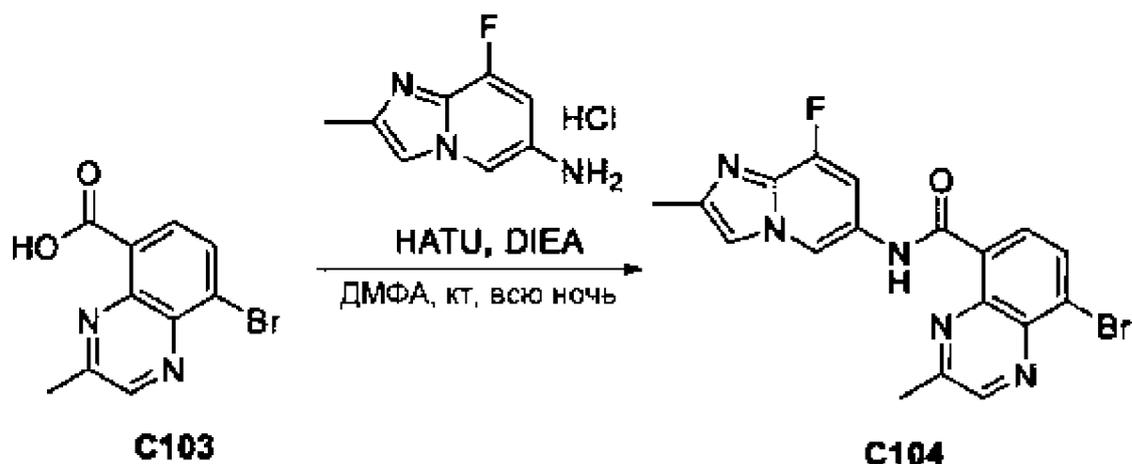
К перемешиваемому раствору метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (4 г, 16,3 ммоль, 1 экв.) в этаноле (40 мл) по каплям добавляли 2-оксопропаналь (1,41 г, 19,6 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии при следующих условиях (Условие 11, Градиент 1) с получением метил 8-бром-3-метилхиноксалин-5-карбоксилата (850 мг, 19%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Синтез промежуточного соединения C103*



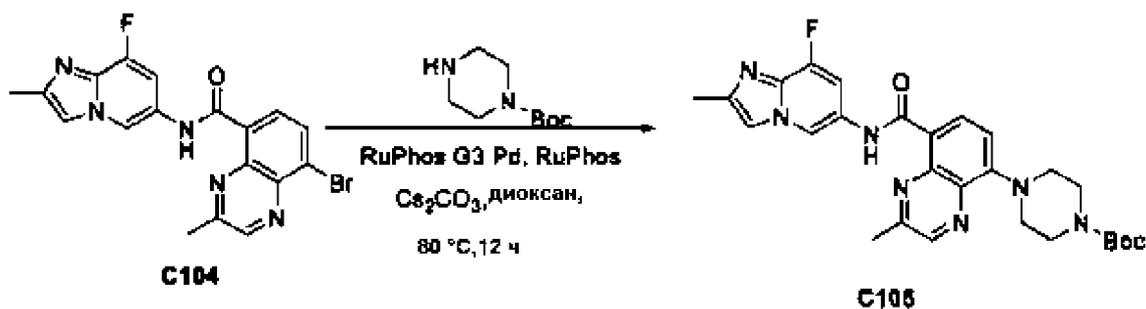
К перемешиваемому раствору метил 8-бром-3-метилхиноксалин-5-карбоксилата (210 мг, 0,747 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли гидроксид лития (35,78 мг, 1,494 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме, разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл), и подкисляли до pH 3 лимонной кислотой. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-3-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (158 мг, 79%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 267 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C104*



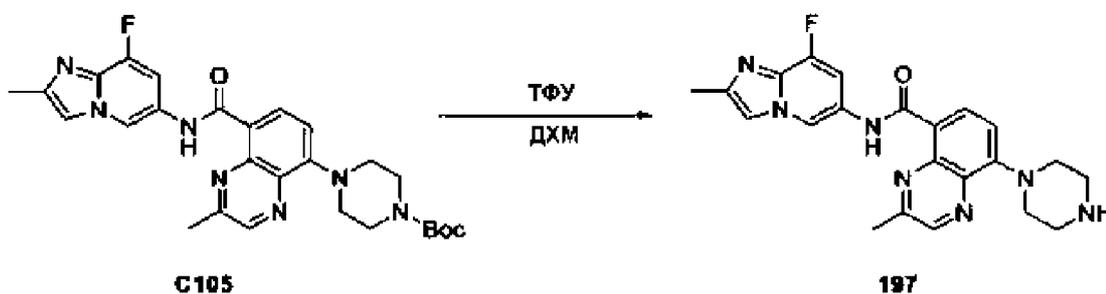
К перемешиваемой смеси 8-бром-3-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (158 мг, 0,592 ммоль, 1 экв.) и HATU (269,93 мг, 0,710 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (267,61 мг, 2,072 ммоль, 3,5 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорид (143,14 мг, 0,710 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтровали. Фильтрационный осадок промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл) и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамид (120 мг, 49%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 414 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C105*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамид (85 мг, 0,205 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (45,86 мг, 0,246 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (200,57 мг, 0,615 ммоль, 3 экв.), RuPhos (19,15 мг, 0,041 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen,3 (17,16 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метилхиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 75%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

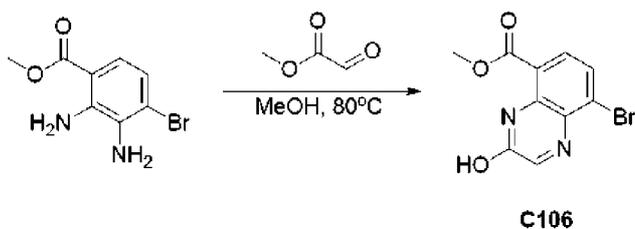
#### Синтез соединения 197



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метилхиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,154 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Условие 12, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метил-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамид; трифторуксусной кислоты (10,6 мг, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,67 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,98 (д,  $J=11,6$  Гц, 3H), 8,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,40 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,77 (т,  $J=5,2$  Гц, 4H), 3,39 (с, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).

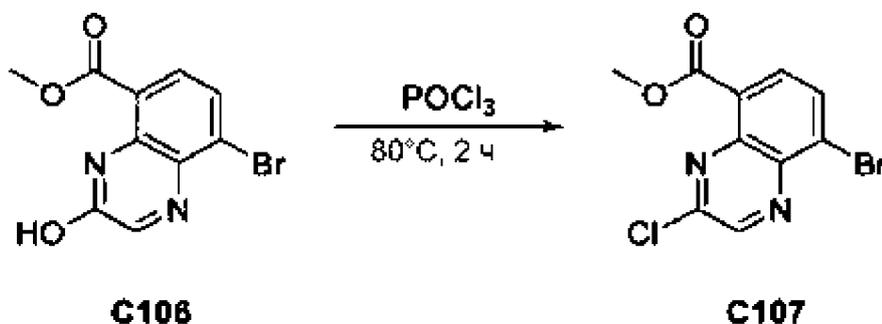
#### Пример 90. Синтез соединения 205

##### Синтез промежуточного соединения C106



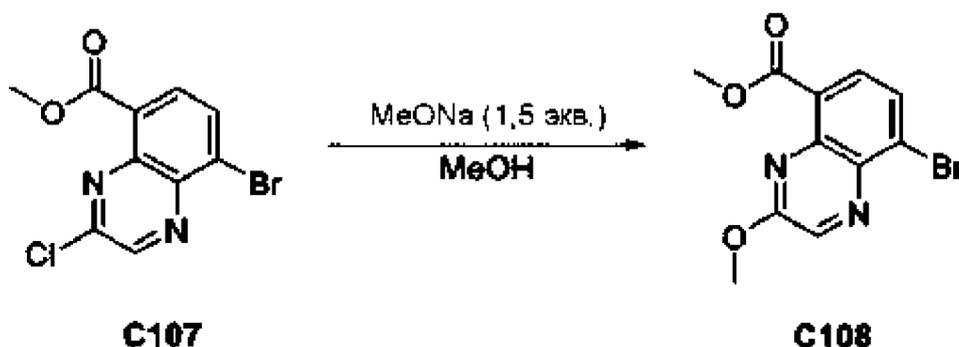
К перемешиваемой смеси метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (10 г, 40,804 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (4,95 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) в этаноле (400 мл) по каплям добавляли метил 2-оксоацетат (4,31 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 2) с получением метил 8-бром-3-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 283 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C107*



Раствор метил 8-бром-3-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 5,299 ммоль, 1 экв.) в оксихлориде фосфора (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С. Реакционную смесь выливали в воду/лед (20 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 8-бром-3-хлорхиноксалин-5-карбоксилата (1,3 г, 81%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 301 [M+H]<sup>+</sup>.

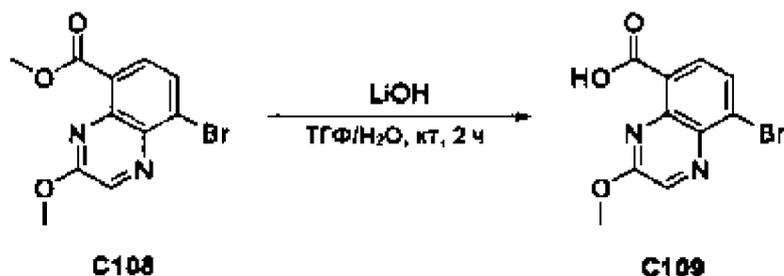
*Синтез промежуточного соединения C108*



К перемешиваемому раствору метил 8-бром-3-хлорхиноксалин-5-карбоксилата (1,3 г, 4,311 ммоль, 1 экв.) в метаноле (13 мл) по каплям добавляли MeONa (0,35 г, 6,466

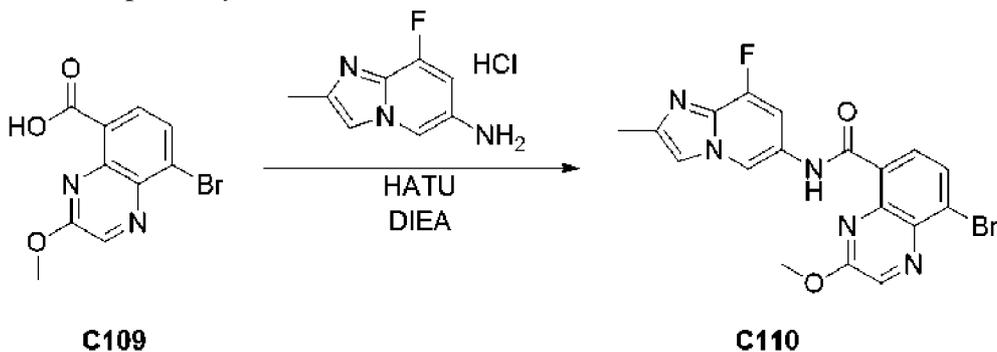
ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (4:1) с получением метил 8-бром-3-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (600 мг, 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 297 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C109*



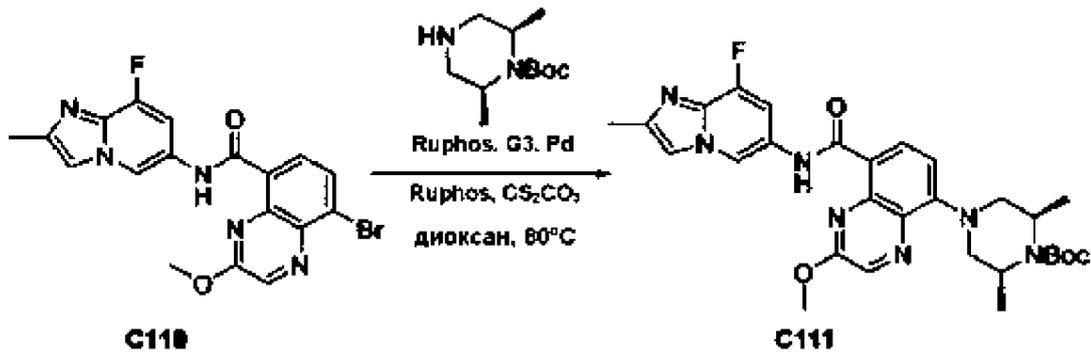
К перемешиваемому раствору метил 8-бром-3-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (500 мг, 1,683 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7,5 мл) и воды (1 мл) добавляли гидроксид лития (80,61 мг, 3,366 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме, разбавляли водой (10 мл), и подкисляли до pH 3 лимонной кислотой. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-3-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (450 мг, 94%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 283 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C110*



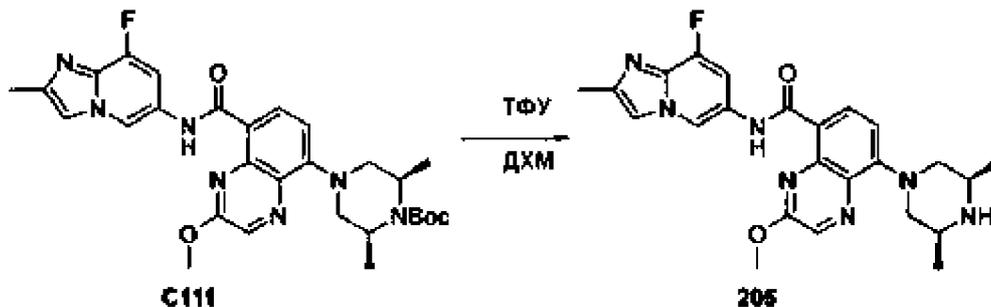
К перемешиваемой смеси 8-бром-3-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (450 мг, 1,590 ммоль, 1 экв.) и HATU (725,33 мг, 1,908 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (616,37 мг, 4,770 ммоль, 3 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорид (384,63 мг, 1,908 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали диэтиловым эфиром (2×5 мл), и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(6-метоксипиразин-2-ил)проп-2-енамида (320 мг, 62%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 430 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C111



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (59,77 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.), RuPhos (21,69 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 564 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез соединения 205

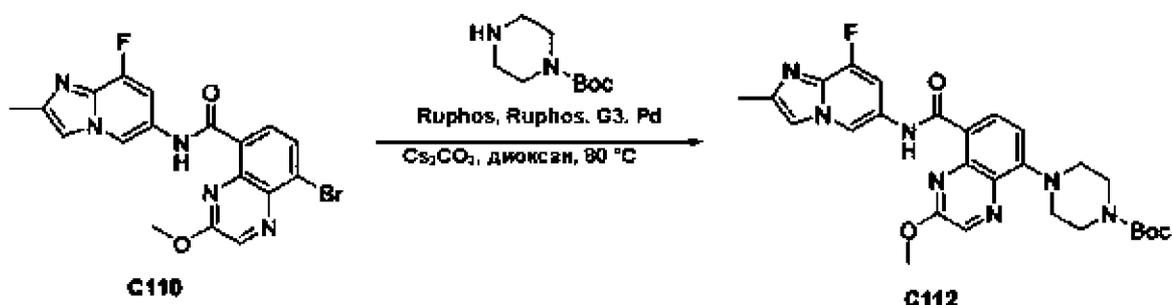


К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,142 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением 8-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида; трифторуксунной кислоты (18,4 мг, 22%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 464 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,50 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,12 (д, *J*=10,4 Гц, 1H),

8,70 (с, 1H), 8,52 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 8,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,45 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,23 (с, 5H), 2,99 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,29 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

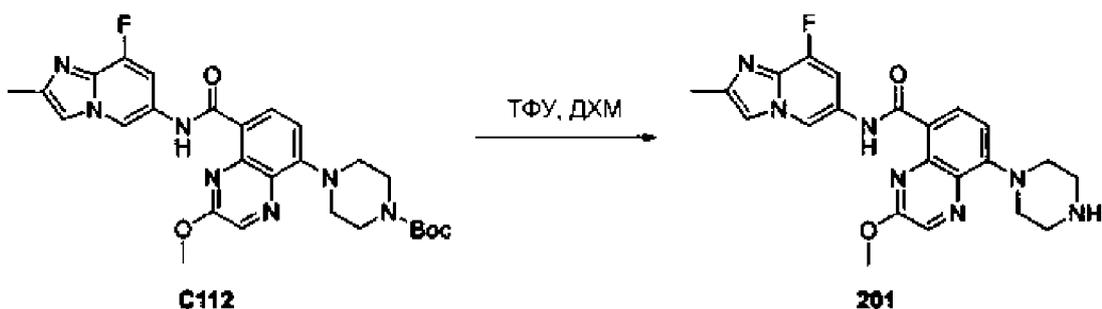
### Пример 91. Синтез соединения 201

*Синтез промежуточного соединения C112*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (51,95 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.), RuPhos (21,69 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 48%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Синтез соединения 201*

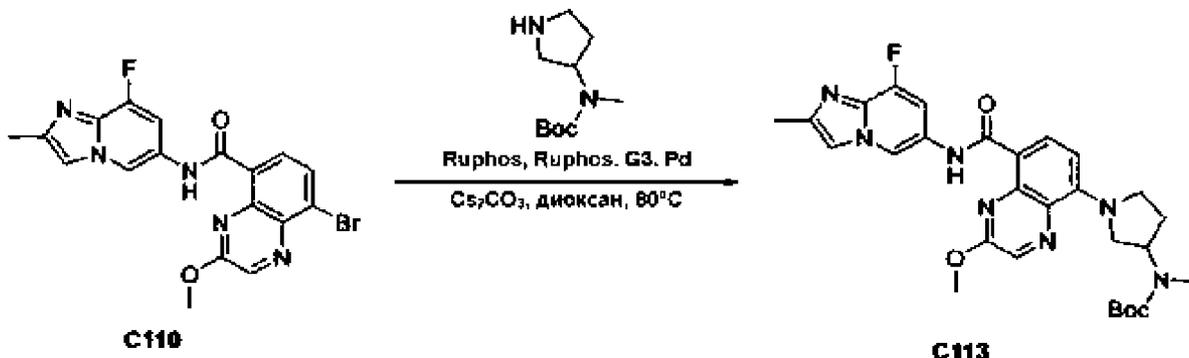


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,463 ммоль, 120,18 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-8-(пиперазин-1-

ил)хиноксалин-5-карбоксамида; бис(трифторуксунной кислоты) (21,3 мг, 29%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 436  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,40 (с, 1H), 8,66-8,59 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,85-3,78 (м, 4H), 3,57-3,50 (м, 4H), 2,56 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H).

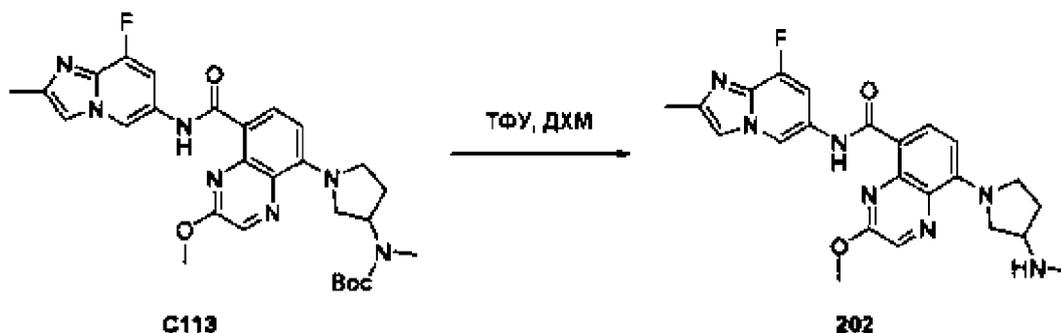
### Пример 92. Синтез соединения 202

*Синтез промежуточного соединения C113*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (50 мг, 0,116 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (27,93 мг, 0,139 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (113,60 мг, 0,348 ммоль, 3 экв.), RuPhos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (50 мг, 78%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 550  $[M+H]^+$ .

*Синтез соединения 202*

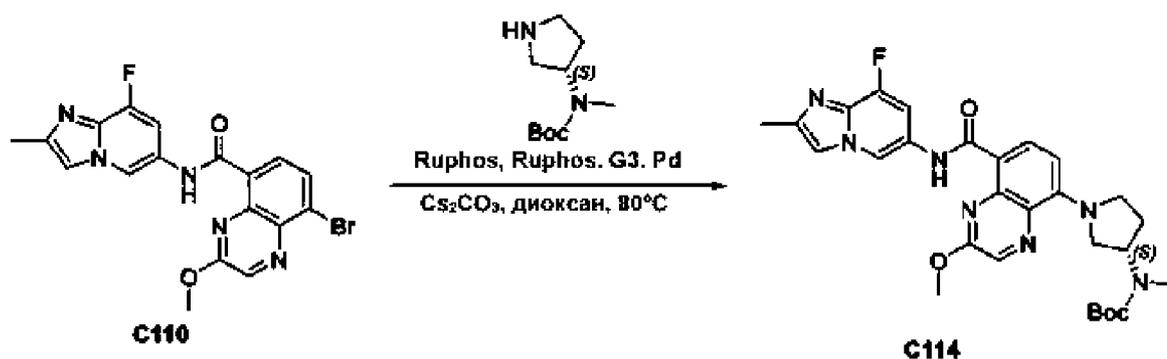


К перемешиваемому раствору трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка.

Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида; бис(трифторуксусной кислоты) (10,4 мг, 17%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 450 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,30 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,54 (дд,  $J=8,9, 3,3$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,55 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 6,88 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,37-4,22 (м, 5H), 4,02 (дп,  $J=21,6, 5,4, 4,9$  Гц, 2H), 3,94-3,86 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,60-2,47 (м, 4H), 2,30 (дд,  $J=13,1, 7,0$  Гц, 1H).

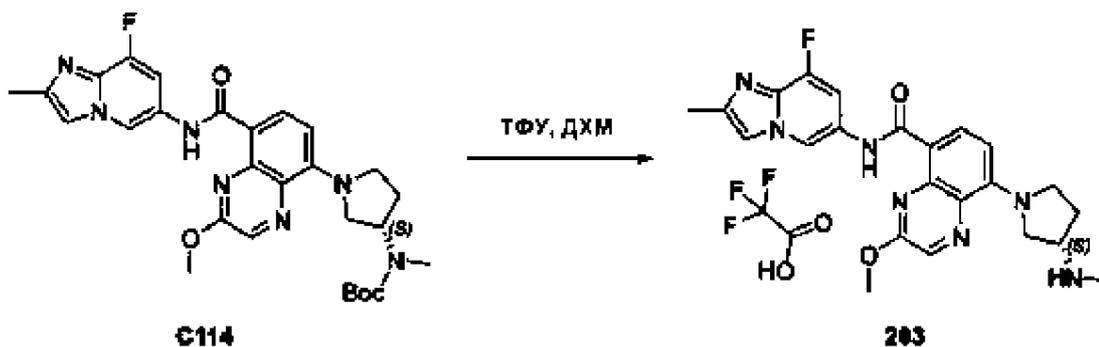
### Пример 93. Синтез соединения 203

*Синтез промежуточного соединения C114*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (S)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.), RuPhos (21,69 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил (S)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (70 мг, 55%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 550 [M+H]<sup>+</sup>.

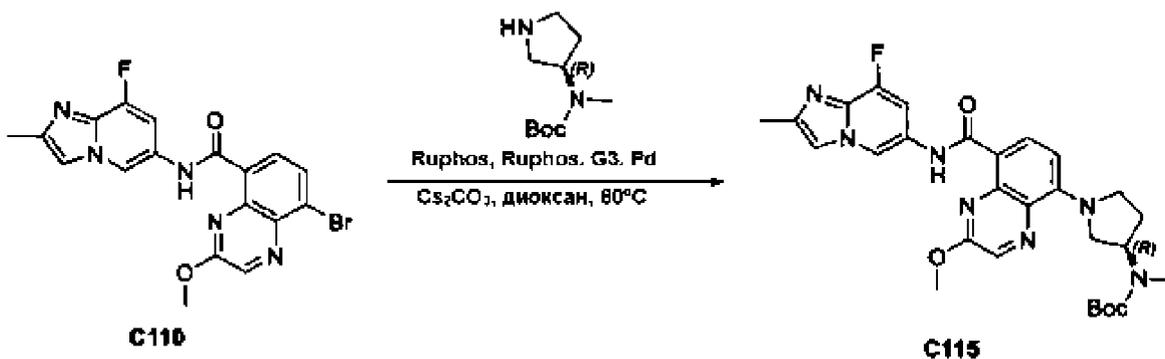
*Синтез соединения 203*



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (70 мг, 0,127 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Условие 12, Градиент 1) с получением соли (S)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (5,5 мг, 8%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 450  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,74 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,26 (с, 3H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,12 (дд,  $J=12,5, 4,4$  Гц, 1H), 4,05-3,92 (м, 2H), 3,88-3,77 (м, 1H), 2,72-2,65 (м, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,22 (дд,  $J=12,6, 6,5$  Гц, 1H).

#### Пример 94. Синтез соединения 204

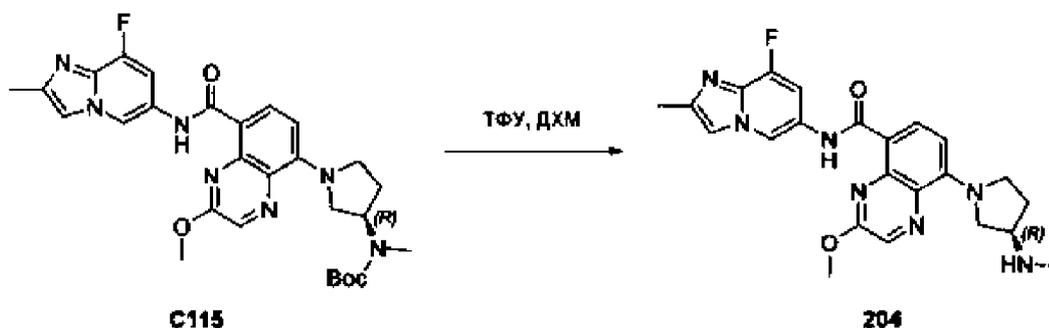
*Синтез промежуточного соединения C115*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (R)-N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.), Ruphos (21,69 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток

очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил (R)-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (70 мг, 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 550 [M+H]<sup>+</sup>.

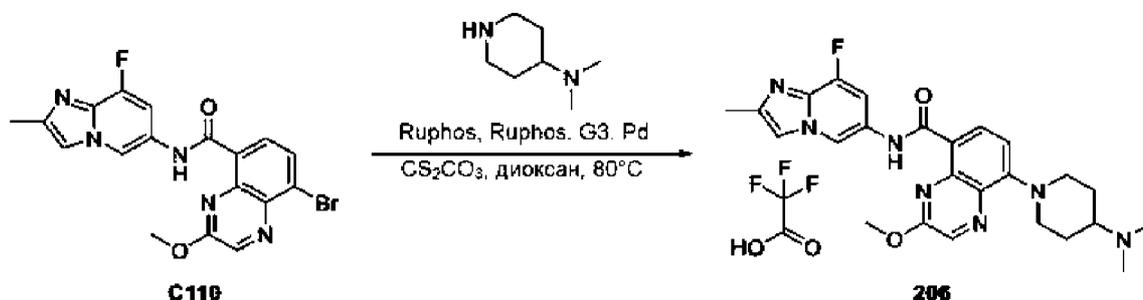
#### Синтез соединения 204



К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (70 мг, 0,127 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли (R)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (10,8 мг, 15%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 450 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,74 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 9,41 (д,  $J=15,2$  Гц, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,57 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J=14,6$  Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,88 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,52 (с, 3H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,12 (дд,  $J=12,5, 4,4$  Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 2H), 3,84 (т,  $J=7,0$  Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 3H), 2,44 (д,  $J=5,4$  Гц, 3H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,21 (дт,  $J=12,2, 6,3$  Гц, 1H).

#### Пример 95. Синтез соединения 206

##### Синтез соединения 206

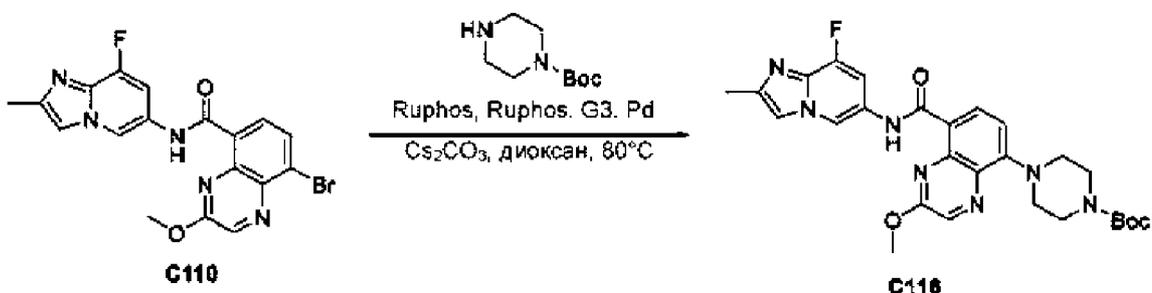


К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (45 мг, 0,105 ммоль, 1 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (16,09 мг, 0,126 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (102,24 мг, 0,315 ммоль, 3 экв.), Ruphos (58,57 мг, 0,126 ммоль, 1,2 экв.), и RuPhos

Palladacycle Gen.3 (8,75 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), затем методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (4,9 мг, 8%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 478 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,09 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 8,55 (д, *J*=9,4 Гц, 2H), 7,74 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 4,31 (с, 3H), 4,23 (д, *J*=12,3 Гц, 2H), 3,01 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,55 (с, 1H), 2,43 (дд, *J*=9,2, 1,0 Гц, 9H), 2,07 (д, *J*=12,2 Гц, 2H), 1,85 (к, *J*=12,8 Гц, 2H).

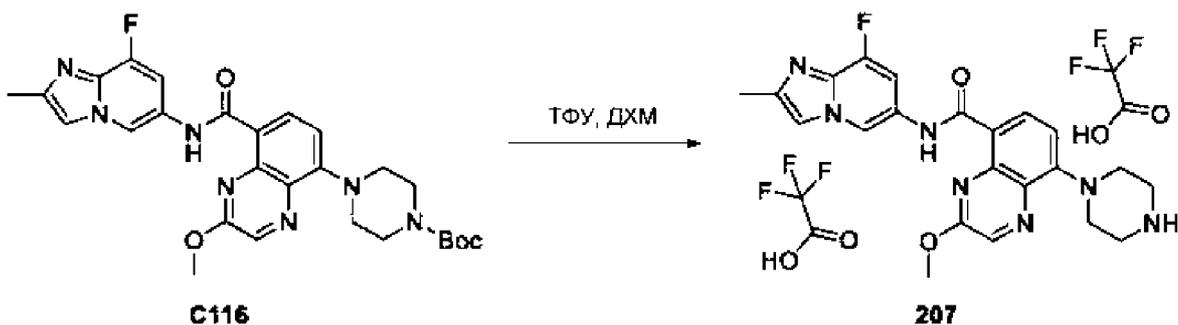
### Пример 96. Синтез соединения

#### Синтез промежуточного соединения C116



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (51,95 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.), Ruphos (21,69 мг, 0,046 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил-4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 48%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 504 [M+H]<sup>+</sup>.

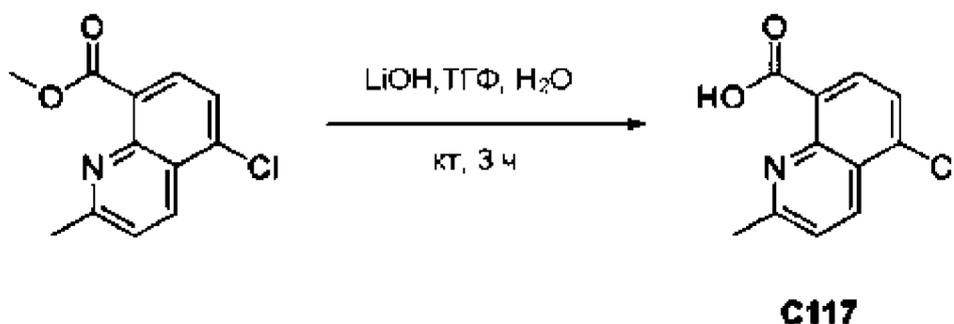
#### Синтез соединения 207



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,463 ммоль, 120,18 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метокси-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамид; бис(трифторуксунной кислоты) (21,3 мг, 29%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 436 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,40 (с, 1H), 8,66-8,59 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,85-3,78 (м, 4H), 3,57-3,50 (м, 4H), 2,56 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H).

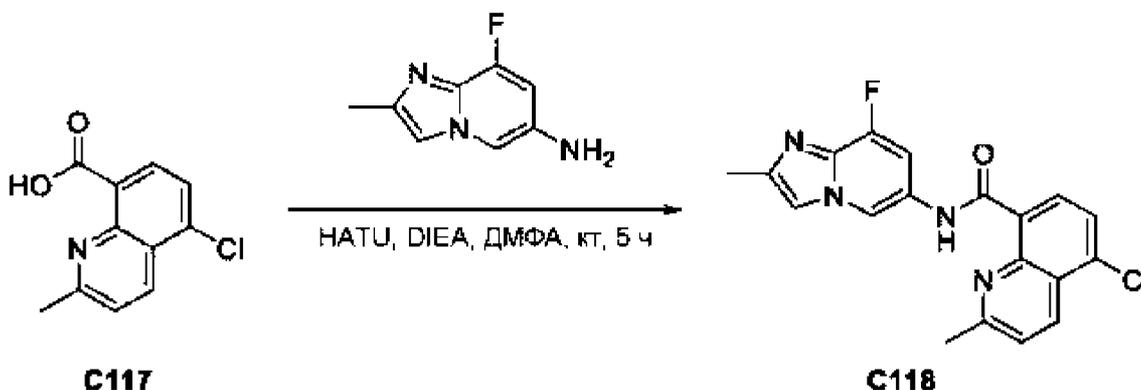
### Пример 97. Синтез соединения 195

*Синтез промежуточного соединения C117*



Метил 5-хлор-2-метилхинолин-8-карбоксилат (290,0 мг, 1,231 ммоль, 1,0 экв.), тетрагидрофуран (3 мл), воду (3 мл) и LiOH (235,7 мг, 9,848 ммоль, 8,0 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), подкисляли до pH 5 с помощью HCl (водн.), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 222 [M+H]<sup>+</sup>.

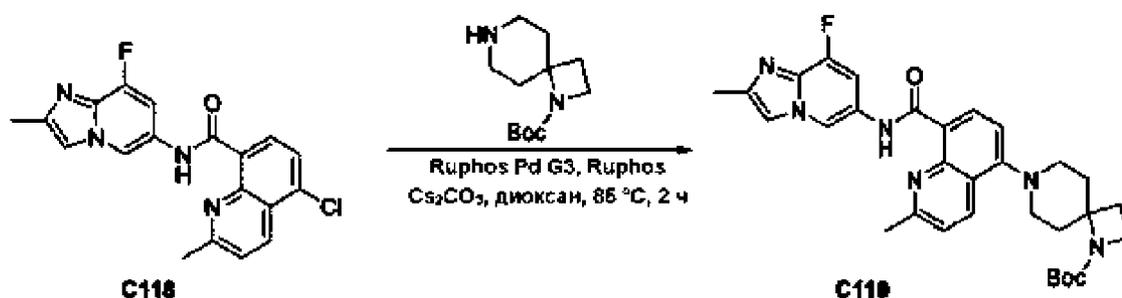
*Синтез промежуточного соединения C118*



5-хлор-2-метилхинолин-8-карбоновую кислоту (280,0 мг, 1,263 ммоль, 1,0 экв.),

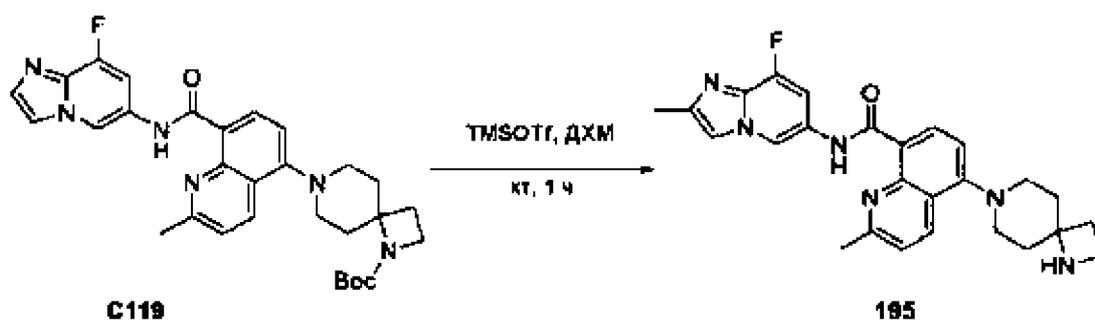
диметилформаид (6 мл), DIEA (489,8 мг, 3,789 ммоль, 3,0 экв.), НАТУ (609,0 мг, 2,526 ммоль, 2,0 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (271,2 мг, 1,642 ммоль, 1,3 экв.) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамида (400 мг, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 369 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C119*



5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксаид (200,0 мг, 0,542 ммоль, 1,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (354,4 мг, 1,084 ммоль, 2,0 экв.), трет-бутил 1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилат (184,1 мг, 0,813 ммоль, 1,5 экв.), Ruphos (50,6 мг, 0,108 ммоль, 0,2 экв.), Ruphos Pd G3 (45,3 мг, 0,054 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (5 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85°С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:2) с получением трет-бутил 7-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (150 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 559 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез соединения 195*

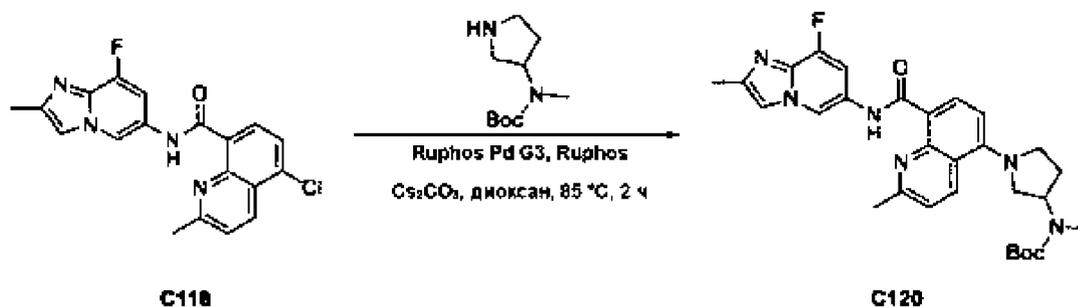


К перемешиваемой смеси трет-бутил 7-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-

6-ил} карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]-1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,179 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли DIEA (46,2 мг, 0,358 ммоль, 2,0 экв.) и триметилсилил трифлат (119,3 мг, 0,537 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 10, Градиент 2) с получением 5-{1,7-дiazаспиро[3,5]нонан-7-ил}-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамида (23,7 мг, 29%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 459 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,77 (с, 1H), 9,25 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,57 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,49 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 3,39 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 3,14-3,01 (м, 2H), 3,01 (д,  $J=9,9$  Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,09 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 2,02 -1,85 (м, 4H).

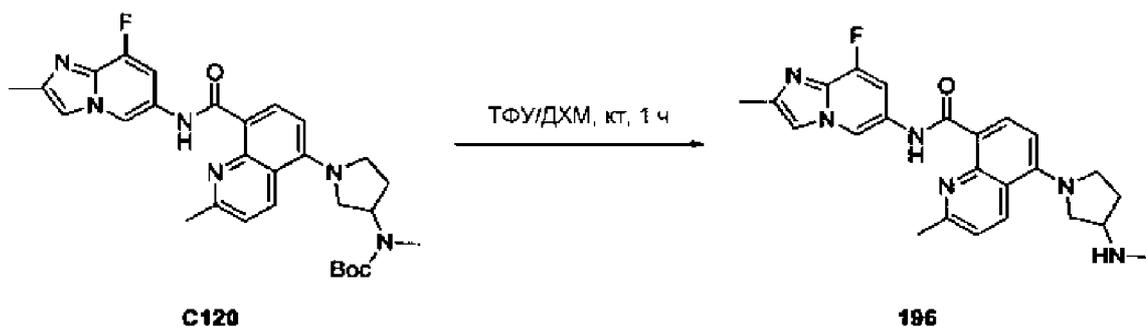
### Пример 98. Синтез соединения 196

*Синтез промежуточного соединения C120*



5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамид (100,0 мг, 0,271 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамат (81,4 мг, 0,407 ммоль, 1,5 экв.), RuPhos (25,3 мг, 0,054 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (12,6 мг, 0,027 ммоль, 0,1 экв.) и диоксан (3 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 85 °С в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА с получением трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (90 мг, 57%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 533 [M+H]<sup>+</sup>.

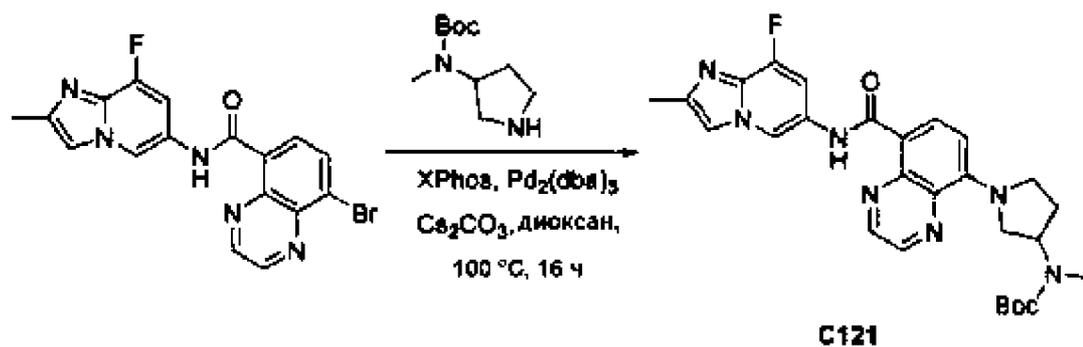
*Синтез соединения 196*



Трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамат (80,0 мг, 0,150 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 10, Градиент 3) с получением N-{8- фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метил-5-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хинолин-8-карбоксамида 2,2,2-трифторацетата (10,9 мг, 17%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z):433 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,88 (с, 1H), 9,30 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,88-8,87 (м, 2H), 8,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,95-3,94 (м, 1H), 3,82 (дт, J=11,2, 6,3 Гц, 2H), 3,68 (дд, J=11,1, 3,9 Гц, 1H), 3,52 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,38-2,37 (м, 1H), 2,20 (дд, J=12,5, 6,4 Гц, 1H).

### Пример 99: Синтез соединений 190, 193 и 194

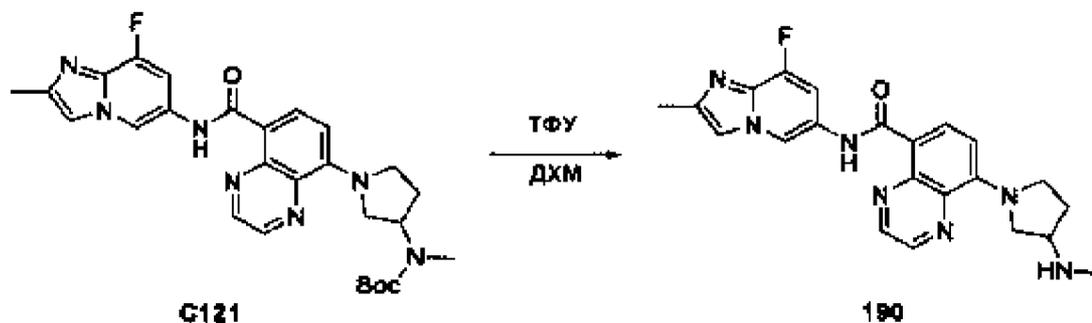
#### Синтез промежуточного соединения C121



К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (115 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (69,06 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли карбонат цезия (187,83 мг, 0,574 ммоль, 2 экв.), XPhos (13,70 мг, 0,029 ммоль, 0,1 экв.), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (26,31 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв.). После перемешивания в течение ночи при 100°C в атмосфере азота, Полученную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной

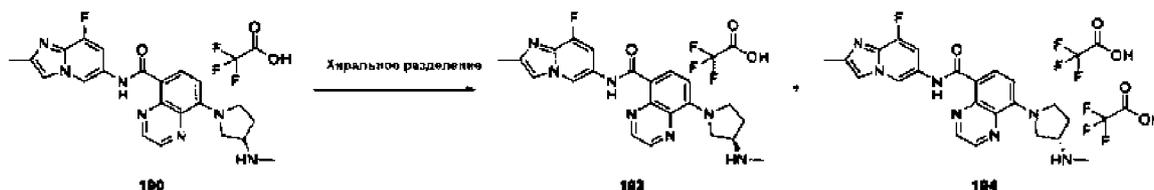
хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ:ЕА (1 : 2) с получением трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (47 мг, 31%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520  $[M+H]^+$ .

*Синтез соединения 190*



Раствор трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (47 мг, 0,090 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) обрабатывали трифторацетальдегидом (4 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 2, Градиент 3) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида (19 мг, 50%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,88 (с, 1H), 9,54 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,09 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,22-8,15 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,24 (кд,  $J=13,0$ , 5,4 Гц, 2H), 4,02 (дд,  $J=18,7$ , 7,5 Гц, 2H), 3,91-3,79 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,70 (д,  $J=9,7$  Гц, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,25 (дд,  $J=12,6$ , 6,4 Гц, 1H).

*Синтез соединения 193 и соединения 194*

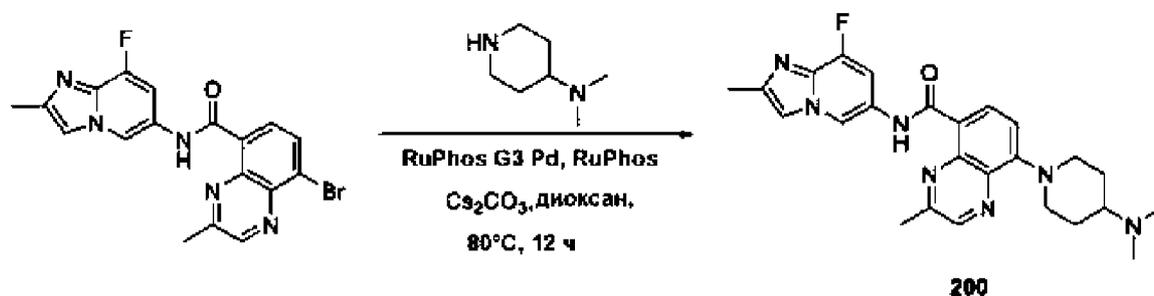


N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ (Условие 2, Градиент 1). **Соединение 193:**  $RT=11,894$ . ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,75 (с, 1H), 9,41 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,10 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,56 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 4,20 (дд,  $J=12,9$ , 4,3 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 2H), 3,87 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,41 (с, 4H), 1,24 (с, 1H). **Соединение 194:**  $RT=15,341$ . ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,78 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,10 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,96 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,56 (д,  $J=8,8$  Гц,

1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,34-4,16 (м, 3H), 3,87 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (дд, J=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H).

### Пример 100. Синтез соединения 200

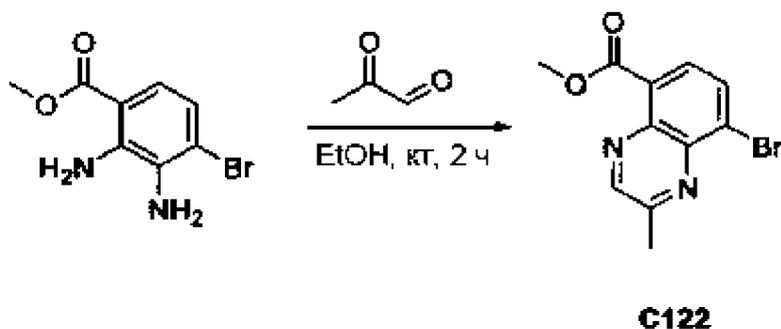
*Синтез соединения 200*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамид (80 мг, 0,193 ммоль, 1 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (29,71 мг, 0,232 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1,5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188,77 мг, 0,579 ммоль, 3 экв.), RuPhos (18,02 мг, 0,039 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (16,15 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), затем методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 3) с получением 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамид (11,5 мг, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 384 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,64 (с, 1H), 9,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 4,17 (д, J=12,1 Гц, 2H), 2,99 (т, J=11,8 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,39-2,33 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,91 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,65 (д, J=10,0 Гц, 2H).

### Пример 101. Синтез соединения 198

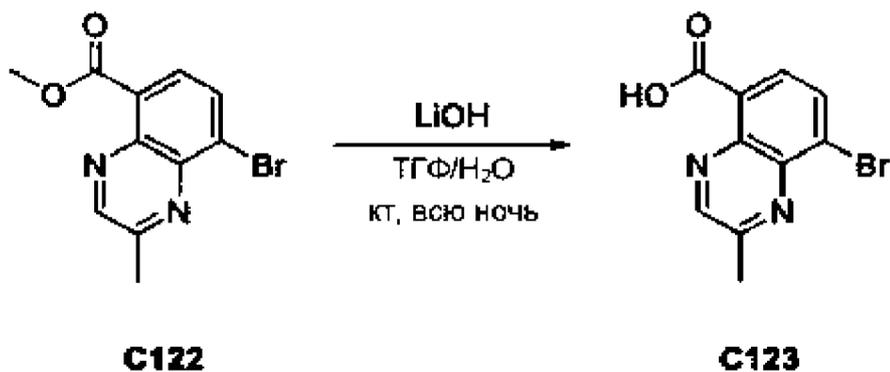
*Синтез промежуточного соединения C122*



К перемешиваемому раствору метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (4 г, 16,321 ммоль, 1 экв.) в этаноле (40 мл) по каплям добавляли 2-оксопропаналь (1,41 г, 19,585 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение

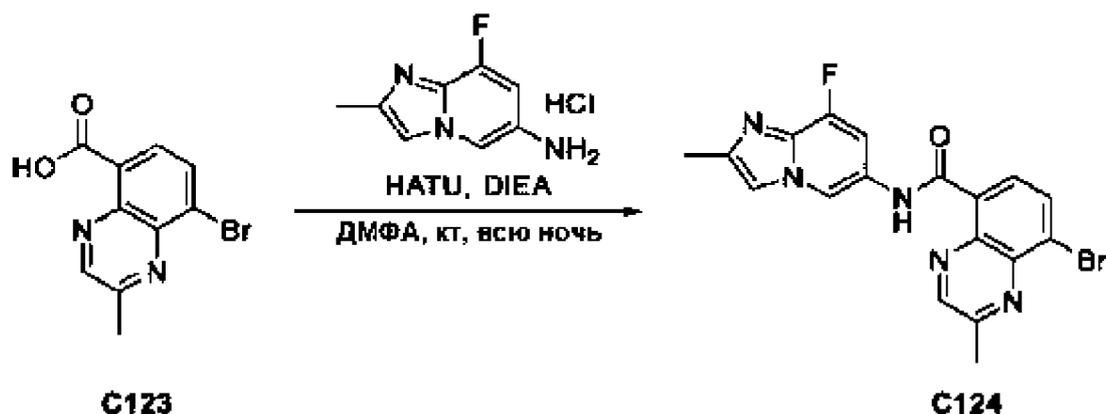
2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11: Градиент 1) с получением метил 8-бром-2-метилхиноксалин-5-карбоксилата (320 мг, 7%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 281  $[M+H]^+$ .

*Синтез промежуточного соединения C123*



К перемешиваемому раствору метил 8-бром-2-метилхиноксалин-5-карбоксилата (320 мг, 1,138 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) и  $H_2O$  (1 мл) добавляли гидроксид лития (54,53 мг, 2,276 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли  $H_2O$  (5mL) и подкисляли до pH 3 лимонной кислотой. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-3-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 66%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 267  $[M+H]^+$ .

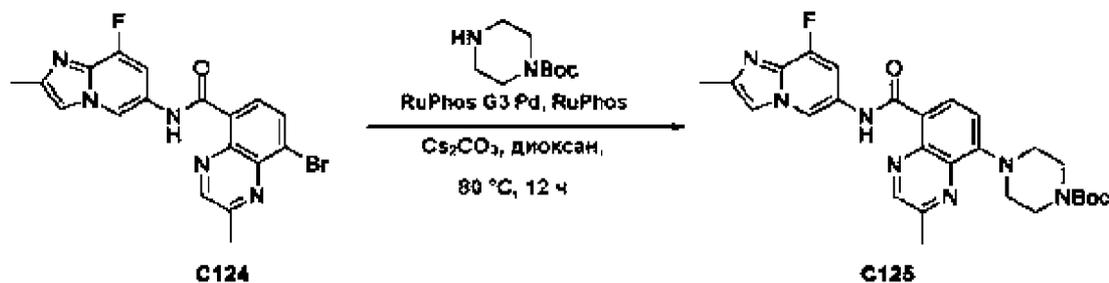
*Синтез промежуточного соединения C124*



К перемешиваемой смеси 8-бром-2-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,749 ммоль, 1 экв.) и HATU (341,68 мг, 0,899 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (267,61 мг, 2,072 ммоль, 3,5 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорид (181,18 мг, 0,899 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем фильтровали. Фильтрационный осадок промывали  $Et_2O$  ( $2 \times 5$  мл) и

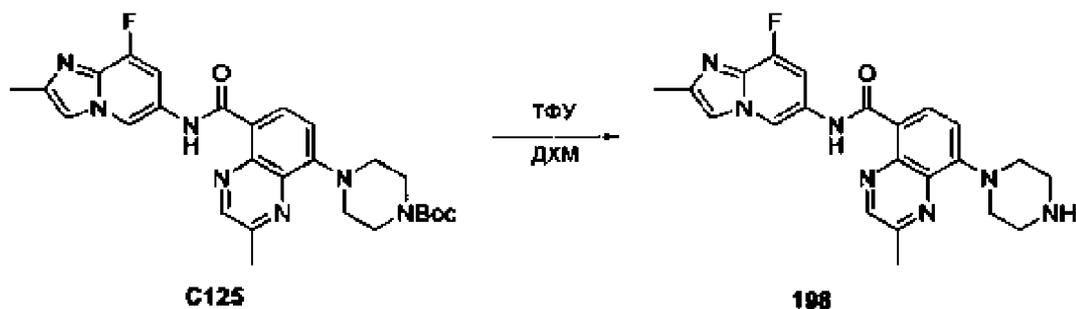
сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксамид (150 мг, 48%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 414 [M+H]

*Синтез промежуточного соединения C125*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксамид (65 мг, 0,157 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (35,07 мг, 0,188 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1,3 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (153,38 мг, 0,471 ммоль, 3 экв.), RuPhos (14,64 мг, 0,031 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (13,12 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метилхиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез соединения 198*

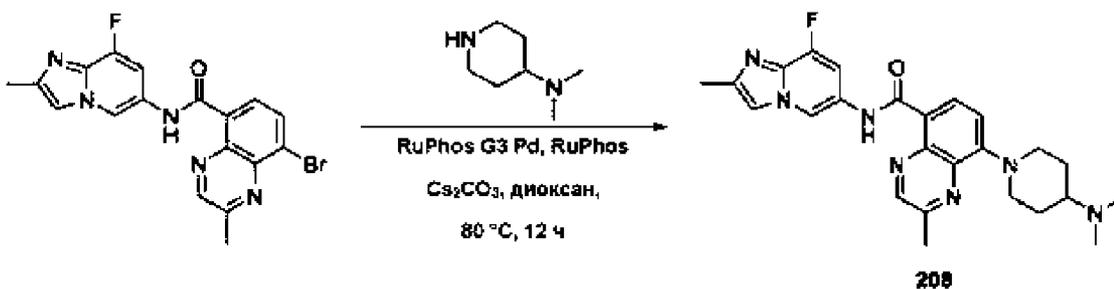


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метилхиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилат (60 мг, 0,115 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли трифторацетальдегид (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 3) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2,3-диметил-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-

карбоксиамида (12 мг, 24%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,98 (д,  $J=11,6$  Гц, 3H), 8,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,40 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,77 (т,  $J=5,2$  Гц, 4H), 3,39 (с, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,44 (с, 3H).

### Пример 102. Синтез соединения 208

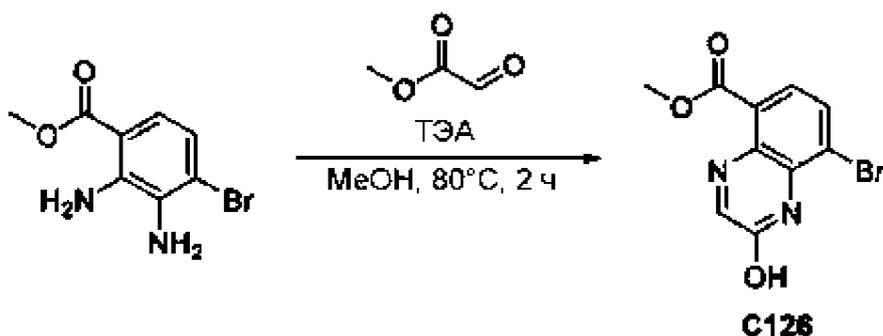
*Синтез соединения 208*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксиамида (40 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (14,86 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $CS_2CO_3$  (94,39 мг, 0,291 ммоль, 3 экв.), RuPhos (9,01 мг, 0,019 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,08 мг, 0,010 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1), затем методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 4) с получением соли 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксиамида и бис(трифторуксусной кислоты) (11,9 мг, 18%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 462  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,52 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J=2,5, 1,2$  Гц, 1H), 7,98 (дд,  $J=11,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,41 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,87 (с, 3H), 2,57 (д,  $J=1,0$  Гц, 3H), 2,29 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,12 (кд,  $J=12,1, 4,0$  Гц, 2H).

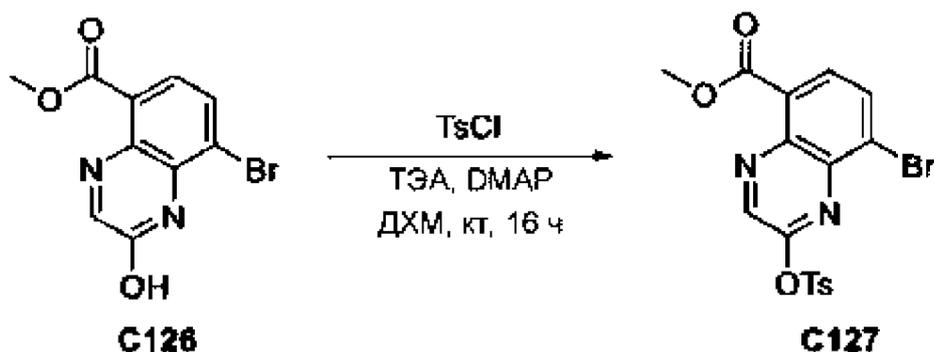
### Пример 103. Синтез соединения 209

*Синтез промежуточного соединения C126*



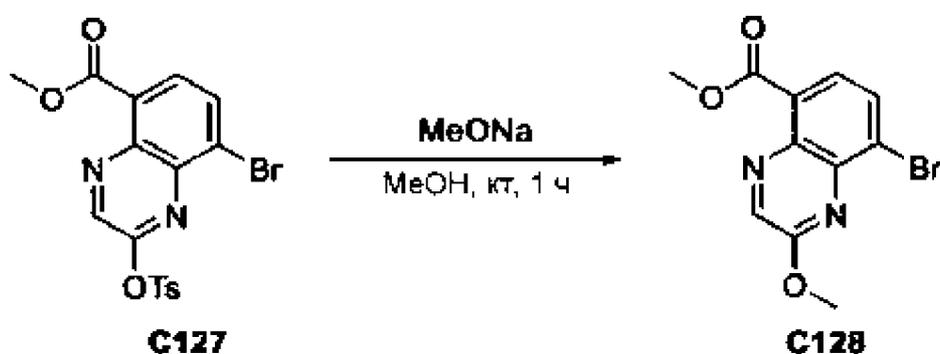
К перемешиваемому раствору метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (10 г, 40,804 ммоль, 1 экв.), ТЕА (4,95 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) в этаноле (40 мл) по каплям добавляли метил 2-оксоацетат (4,31 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 2) с получением метил 8-бром-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 13%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 283[M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C127*



К перемешиваемой смеси метил 8-бром-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 5,299 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (0,80 г, 7,949 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (15 мл) порциями добавляли DMAP (0,13 г, 1,060 ммоль, 0,2 экв.) и Р-толуолсульфонилхлорид (1,21 г, 6,359 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2×30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (1х 30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 8-бром-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]хиноксалин-5-карбоксилата (1,48 г, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 437[M+H]<sup>+</sup>.

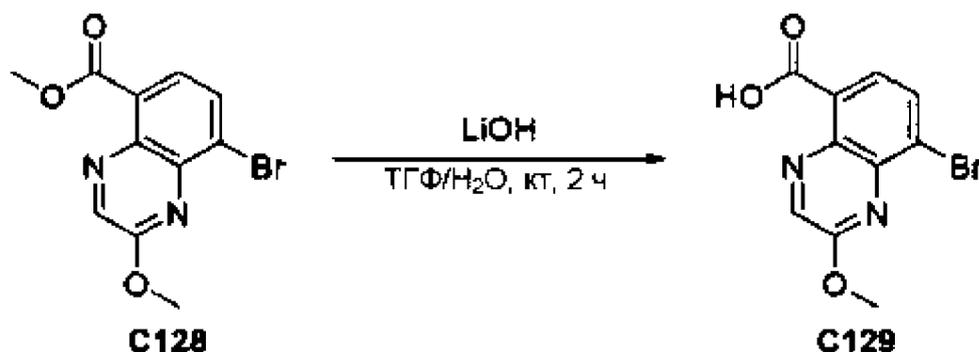
*Синтез промежуточного соединения C128*



К перемешиваемому раствору метил 8-бром-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]хиноксалин-5-карбоксилат (1,48 г, 3,385 ммоль, 1 экв.) в

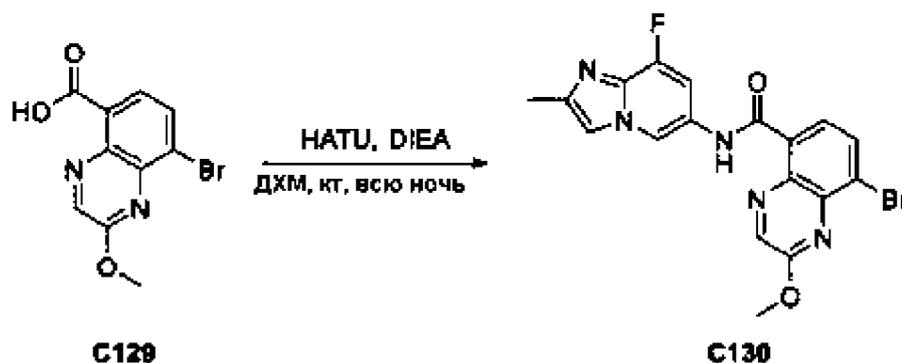
метаноле (15 мл) по каплям добавляли MeONa (0,20 г, 3,724 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (4:1) с получением метил 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (850 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 297[M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C129*



К перемешиваемому раствору метил 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (850 мг, 2,861 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (9 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли гидроксид лития (205,56 мг, 8,583 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и подкисляли до pH 3 лимонной кислотой. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (730 мг, 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 283[M+H]<sup>+</sup>.

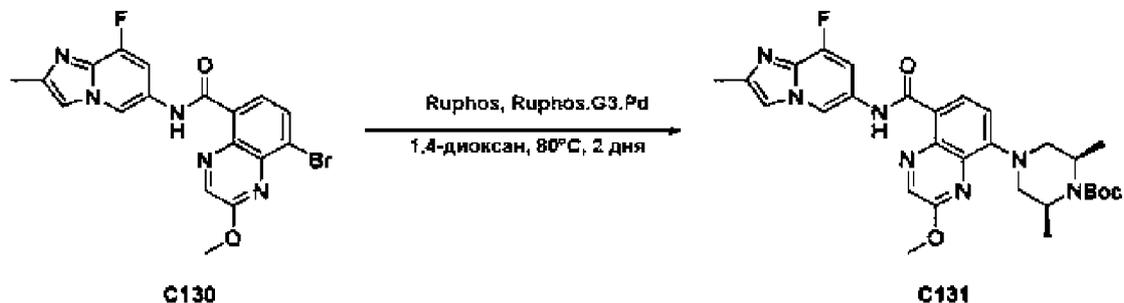
*Синтез промежуточного соединения C130*



К перемешиваемой смеси 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (730 мг, 2,579 ммоль, 1 экв.) и HATU (1176,65 мг, 3,095 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (1499,84 мг, 11,606 ммоль, 4,5 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорид (623,95 мг, 3,095 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл), затем

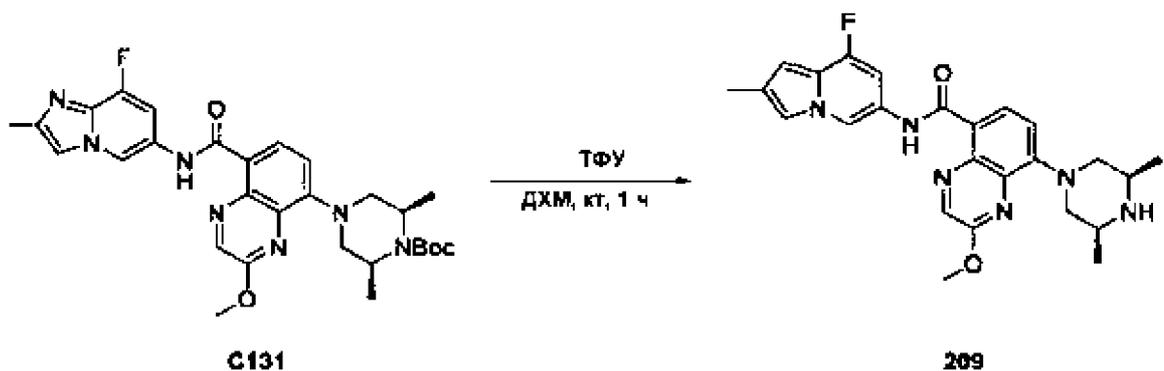
перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (940 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 430[M-H]<sup>-</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C131*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (120 мг, 0,279 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (71,73 мг, 0,335 ммоль, 1,2 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272,63 мг, 0,837 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Ruphos (13,02 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (23,33 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 564[M-H]<sup>-</sup>.

*Синтез соединения 209*

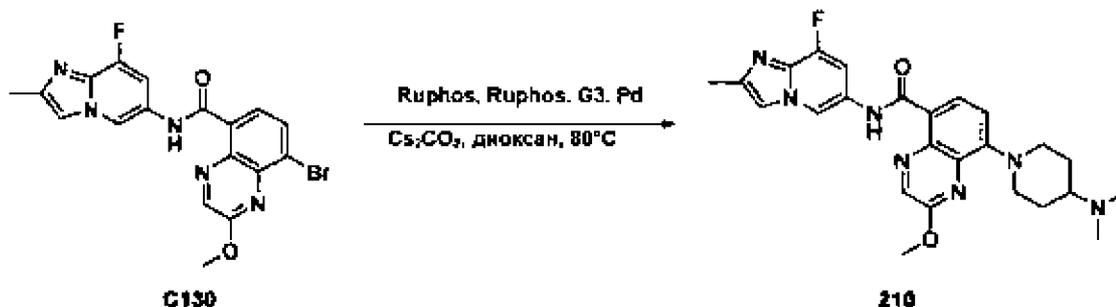


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли 8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилиндолизин-6-ил)-2-метоксихиноксалин-5-

карбоксамида и бис(трифторуксусной кислоты) (23,9 мг, 35%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 464[M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,29 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 9,52-9,38 (м, 2H), 8,83 (д,  $J=1,3$  Гц, 2H), 8,32-8,25 (м, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,61 (д,  $J=10,4$  Гц, 2H), 2,97 (дд,  $J=13,2, 11,0$  Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,34 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

#### Пример 104. Синтез соединения 210

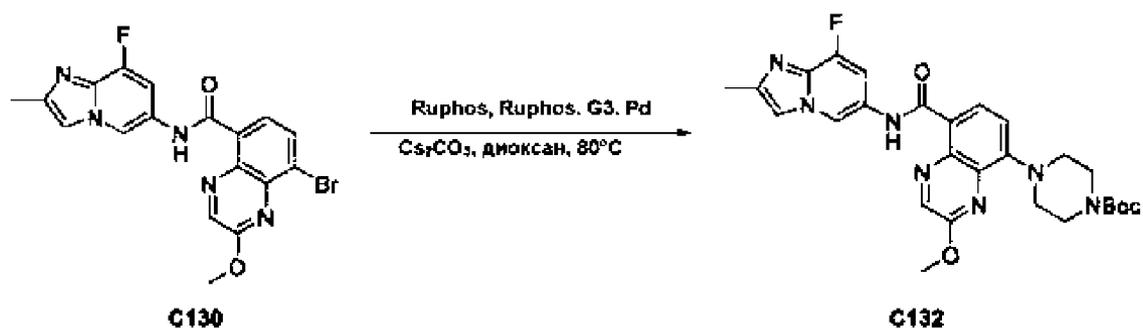
##### Синтез соединения 210



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.), N, N-диметилпиперидин-4-амина (35,76 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Ruphos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1), затем методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (22 мг, 16%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 478[M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,23 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,83 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,23 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,44 (с, 1H), 2,93 (т,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,85 (д,  $J=4,9$  Гц, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (д,  $J=11,7$  Гц, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H).

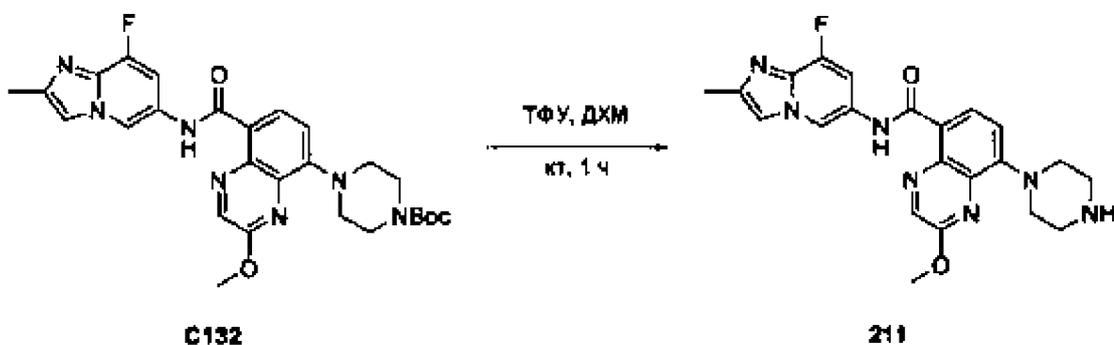
#### Пример 105. Синтез соединения 211

##### Синтез промежуточного соединения C132



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (51,95 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли RuPhos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 56%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 534[M-H]<sup>-</sup>.

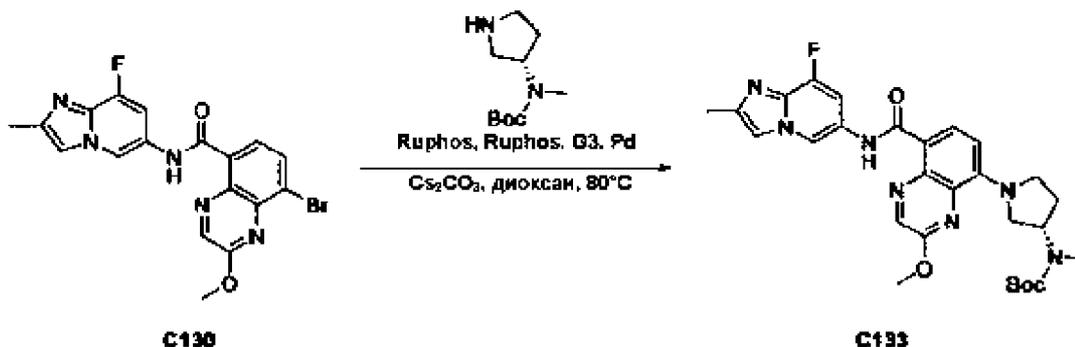
#### Синтез соединения 211



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метокси-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксусной кислоты (28,3 мг, 46%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 436[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,20 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,03-8,81 (м, 3H), 8,29 (дд,  $J=8,3, 1,2$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,73-3,66 (м, 4H), 3,43-3,38 (м, 4H), 2,43 (д,  $J=4,9$  Гц, 3H).

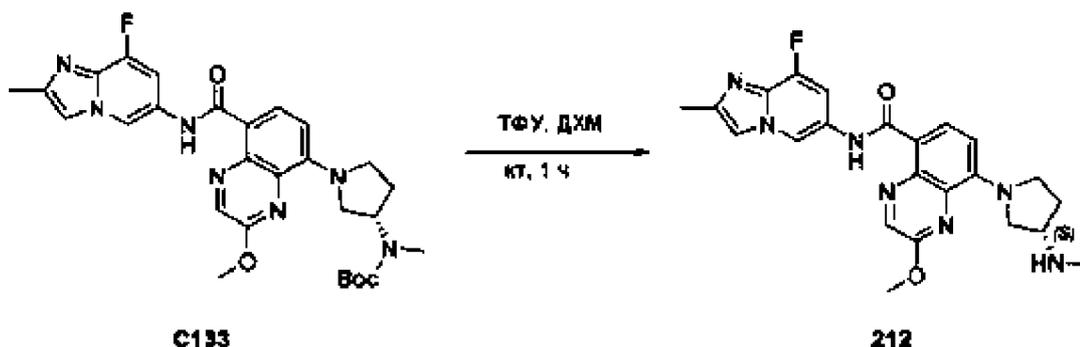
### Пример 106. Синтез соединения 212

#### Синтез промежуточного соединения C133



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.), трет-бутил (S)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли RuPhos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил (S)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (55 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 550[M-H]<sup>-</sup>.

#### Синтез соединения 212

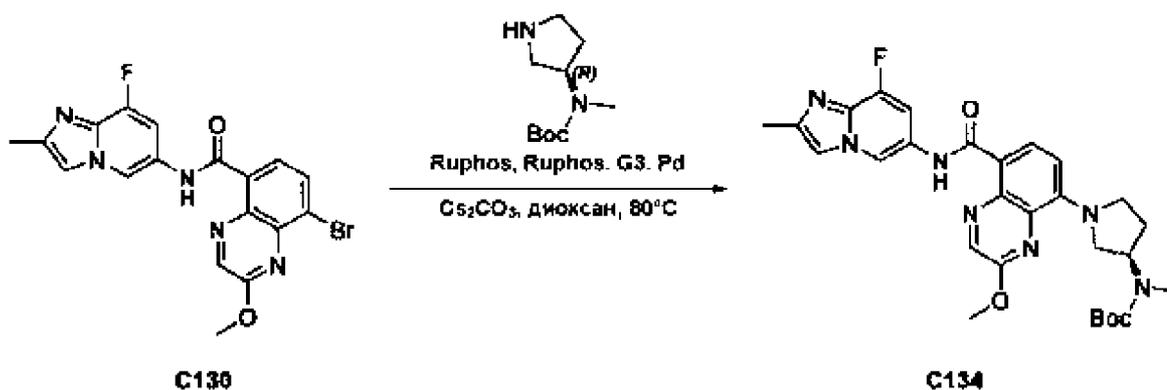


К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (Условие 12, Градиент 1) с

получением соли (S)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метокси-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамида и трифторуксеновой кислоты (10,4 мг, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 450[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,50 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,34 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,26 (кд,  $J=12,4, 5,5$  Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,96 (тт,  $J=12,7, 6,5$  Гц, 2H), 3,82 (дт,  $J=11,0, 7,4$  Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 3H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,21 (дк,  $J=13,1, 6,7$  Гц, 1H).

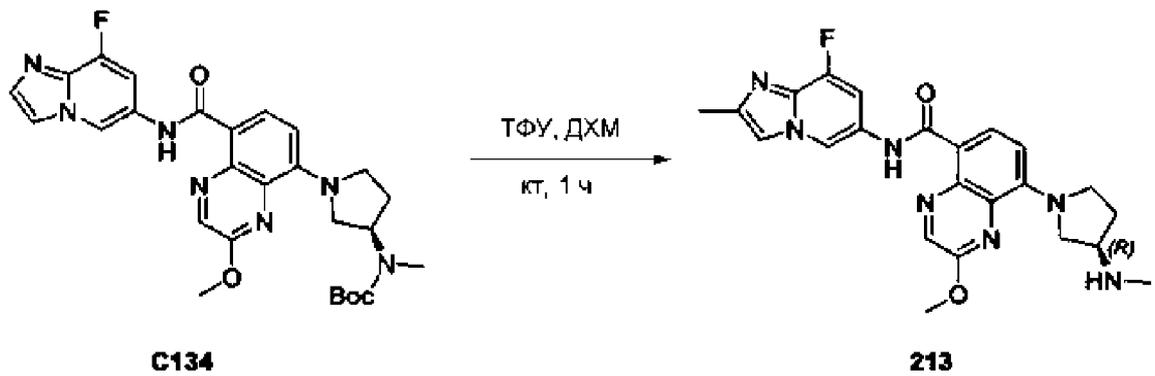
### Пример 107. Синтез соединения 213

*Синтез промежуточного соединения C134*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-(R)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли RuPhos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил (R)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (60 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 550[M-H]<sup>+</sup>.

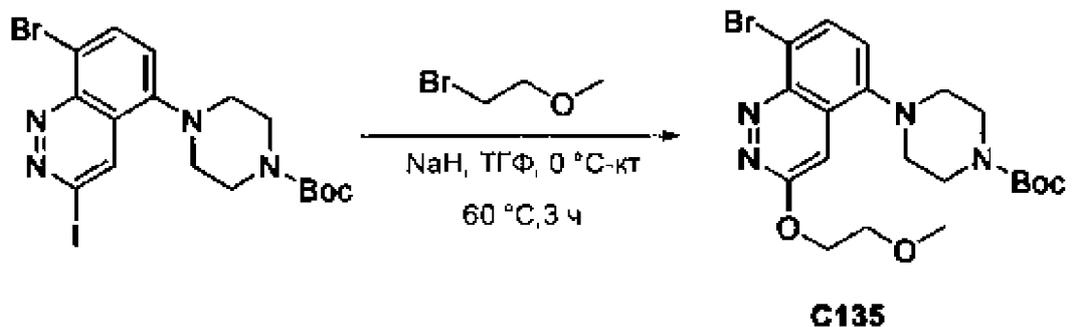
*Синтез соединения 213*



К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-метокси-8-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (12,3 мг, 24%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 450[M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,33 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,26 (кд,  $J=12,4, 5,6$  Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,03-3,91 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,69 (д,  $J=10,3$  Гц, 3H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,21 (дк,  $J=13,4, 6,9$  Гц, 1H).

#### Пример 108. Синтез соединения 199

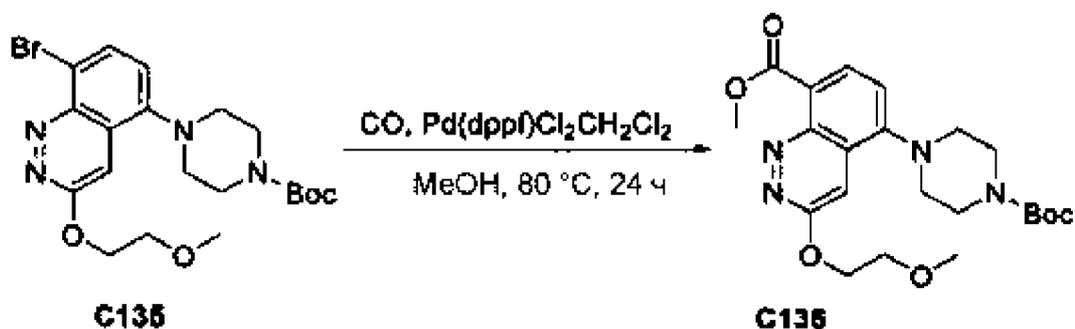
*Синтез промежуточного соединения C135*



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилат (150,0 мг, 0,289 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли NaH (14 мг, 0,578 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси по каплям добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (59,8 мг, 0,433 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали до 65 °С, и перемешивали в течение дополнительных 3 ч при 65 °С. Полученную смесь гасили ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали.

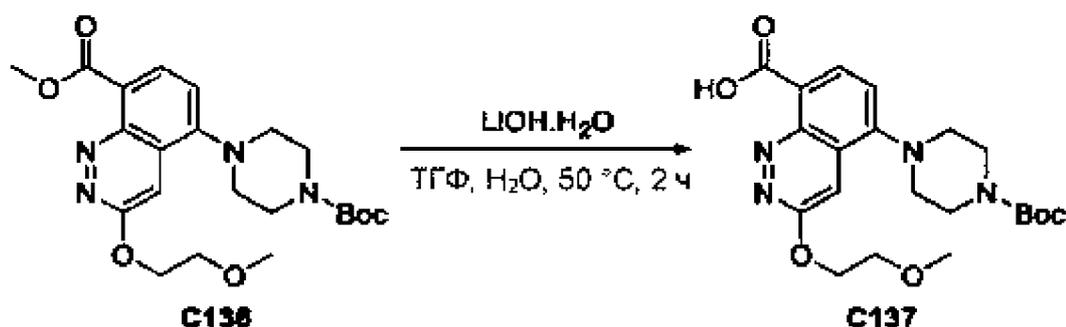
После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил 4-(8-бром-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (65 мг, 48%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):467 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C136*



К раствору трет-бутил 4-[8-бром-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (65,0 мг, 0,139 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (42,2 мг, 0,417 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,2 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Давление реакционной смеси повышали до 1 МПа монооксидом углерода при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-8-карбоксилата (55 мг, 89%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):447 [M+H]<sup>+</sup>.

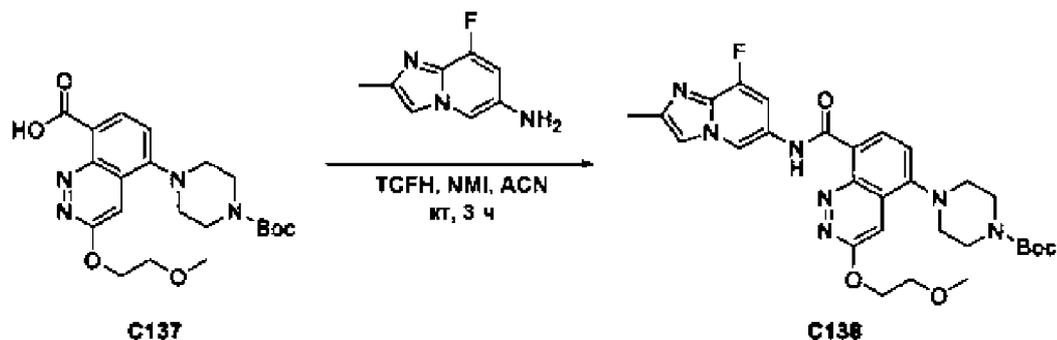
*Синтез промежуточного соединения C137*



К перемешиваемой смеси метил 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-8-карбоксилата (55 мг, 0,123 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (41,4 мг, 0,984 ммоль, 8 экв.) и воду (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (3 мл),

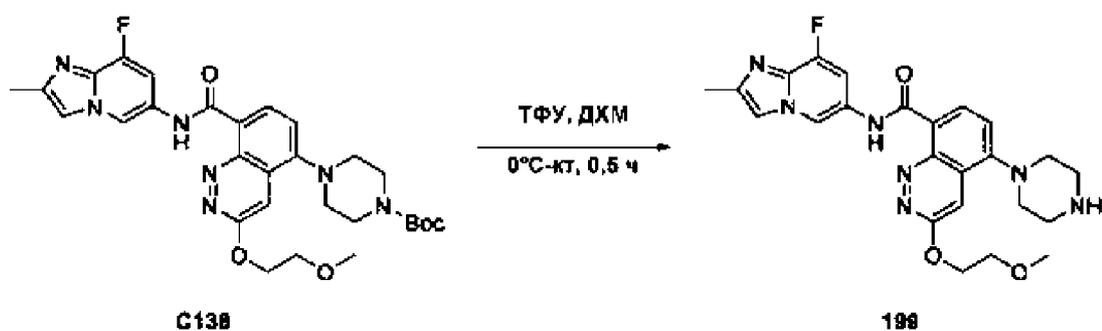
подкисляли до pH 6 с помощью HCl (1 н.), и экстрагировали этилацетатом (3×3 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×3 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-8-карбоновой кислоты (65 мг, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):433 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C138*



К перемешиваемой смеси 5-[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-8-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,116 ммоль, 1,0 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (22,9 мг, 0,139 ммоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли NMI (38,0 мг, 0,464 ммоль, 4,0 экв.) и TCFH (38,9 мг, 0,139 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×2 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (30 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):580[M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез соединения 199*

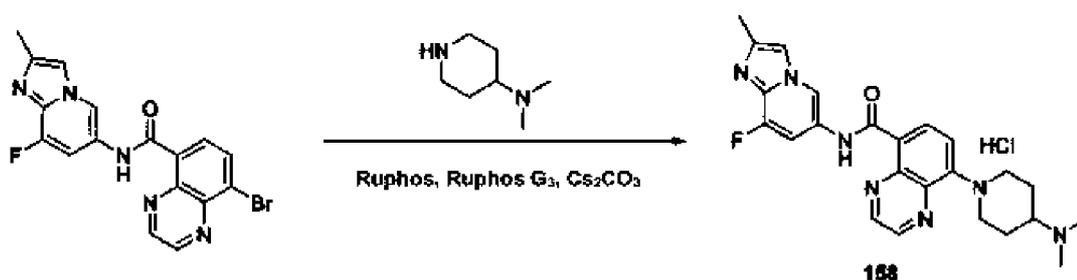


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-(2-метоксиэтокси)циннолин-5-ил]пиперазин-1-

карбоксилата (25,0 мг, 0,043 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,05 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 3) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-(2-метоксиэтокси)-5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (3 мг, 15%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 480 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,88 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 4,78-4,77 (м, 2H), 3,83-3,82 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,03-2,99 (м, 8H), 2,36 (с, 3H).

### Пример 109. Синтез соединения 158

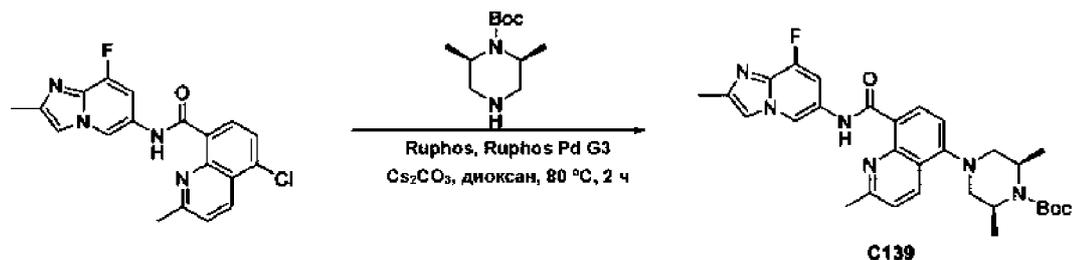
*Синтез соединения 158*



Смесь 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (600 мг, 1,499 ммоль, 1 экв.), N, N-диметилпиперидин-4-амина (288,34 мг, 2,248 ммоль, 1,5 экв.), RuPhos (34,98 мг, 0,075 ммоль, 0,05 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (62,70 мг, 0,075 ммоль, 0,05 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,47 г, 4,497 ммоль, 3 экв.) в ДМА (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°С в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ДХМ:MeOH с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и осаждали петролейным эфиром (10 мл) с получением соли 8-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамида и хлористого водорода (130 мг, 22%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 448 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,64 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 9,12 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,76 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,22 (дд,  $J=11,6, 1,4$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,45 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,43 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 3,63-3,49 (м, 1H), 3,17 (т,  $J=12,1$  Гц, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,61 (с, 3H), 2,32 (д,  $J=11,8$  Гц, 2H), 2,22-2,09 (м, 2H).

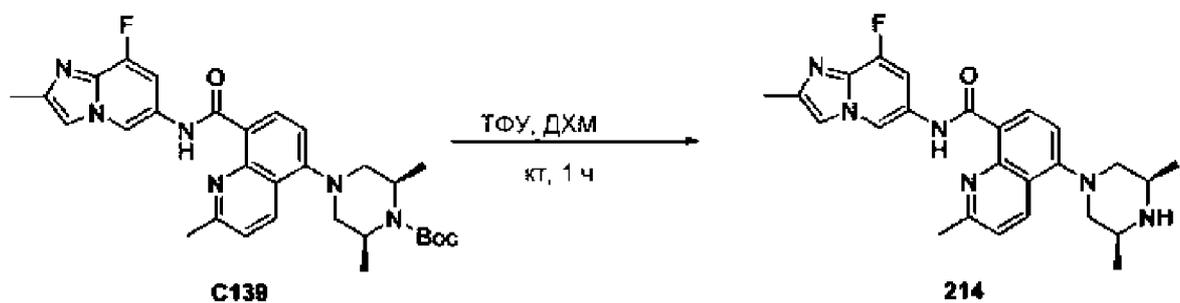
### Пример 110. Синтез соединения 214

*Синтез промежуточного соединения C139*



К раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамид (120,0 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (104,6 мг, 0,488 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265,8 мг, 0,813 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (27,2 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.), и RuPhos (30,3 мг, 0,065 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 85°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 72%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 547 [M+H]<sup>+</sup>.

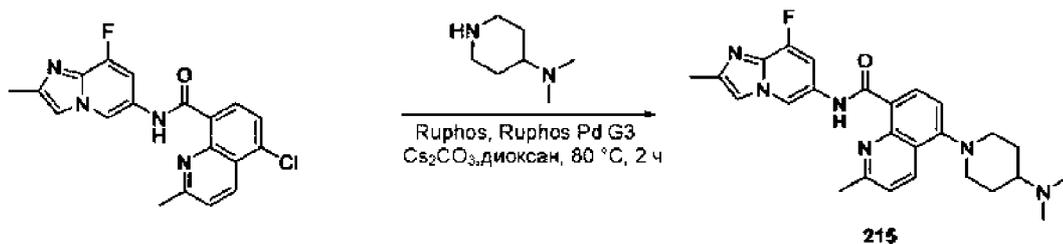
#### Синтез соединения 214



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80,0 мг, 0,146 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Осадок очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 10, Градиент 2) с получением 5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамид (13,0 мг, 20%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 447 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,78 (с, 1H), 9,26 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,58 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,54 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,93 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,60 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 3,19 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,45 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,06 (д, *J*=6,2 Гц, 6H).

#### Пример 111. Синтез соединения 215

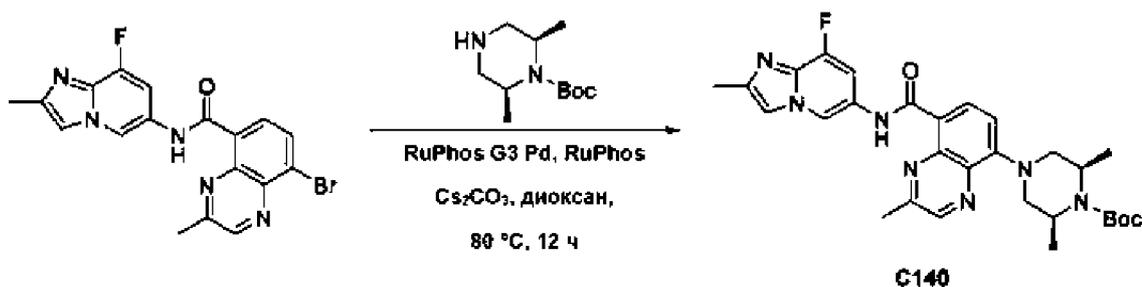
## Синтез соединения 215



К раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамида (120,0 мг, 0,325 ммоль, 1,0 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (62,5 мг, 0,488 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265,8 мг, 0,813 ммоль, 2,5 экв.) и RuPhos (30,3 мг, 0,065 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (54,43 мг, 0,065 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (5:1) с получением 5-[4-(диметиламино) пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксамида (41 мг, 27,09%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 461 [M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 14,19 (с, 1H), 9,32 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,78 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 8,48 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,19 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,88 (дд, *J*=11,2, 1,7 Гц, 1H), 3,55 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 2,91-2,85 (м, 5H), 2,60-2,50 (м, 10H), 2,14 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,92 (м, 2H).

## Пример 112. Синтез соединения 216

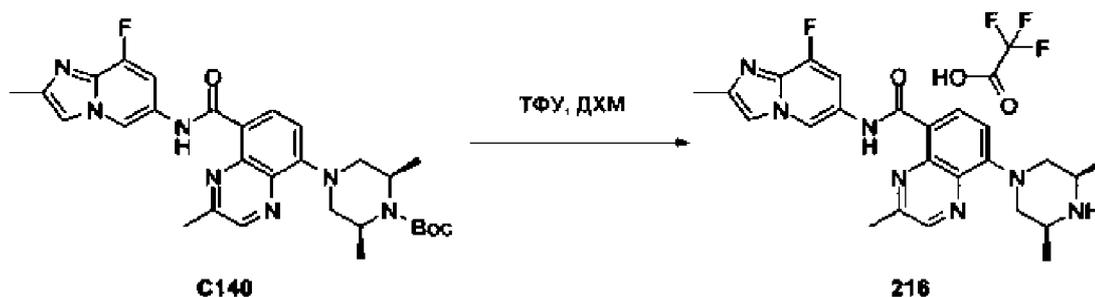
## Синтез промежуточного соединения C140



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамида (40 мг, 0,097 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (24,83 мг, 0,116 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94,39 мг, 0,291 ммоль, 3 экв.), RuPhos (9,01 мг, 0,019 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,08 мг, 0,010 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80°C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-

карбоксилата (40 мг, 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 548  $[M+H]^+$ .

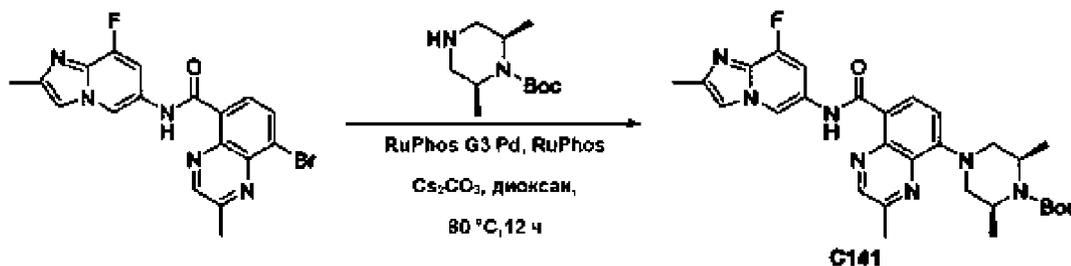
*Синтез соединения 216*



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-2-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,073 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 5) с получением соли 8-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метилхиноксалин-5-карбоксамида и бис(трифторуксусной кислоты) (4,8 мг, 10%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 448  $[M+H]^+$ .  $^1\text{H ЯМР}$  (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,37 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,74 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,63 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,39 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 3,76 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,06 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,53 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,45 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

**Пример 113. Синтез соединения 217**

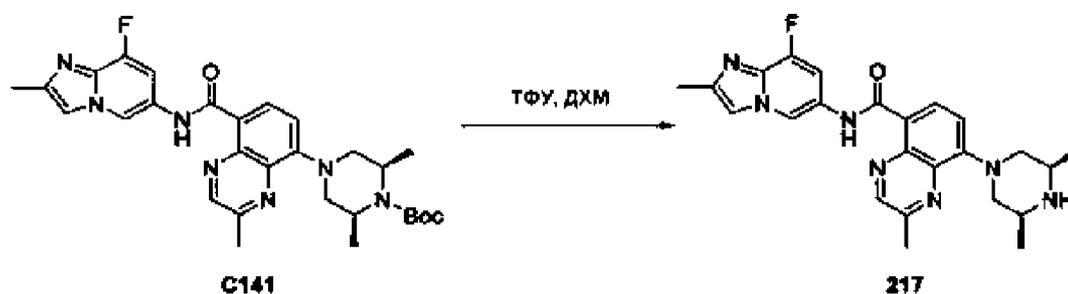
*Синтез промежуточного соединения C141*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксамида (50 мг, 0,121 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (31,04 мг, 0,145 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (117,98 мг, 0,363 ммоль, 3 экв.), RuPhos (11,27 мг, 0,024 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (10,10 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °C в атмосфере азота, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле,

элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-3-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 76%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 548 [M+H]

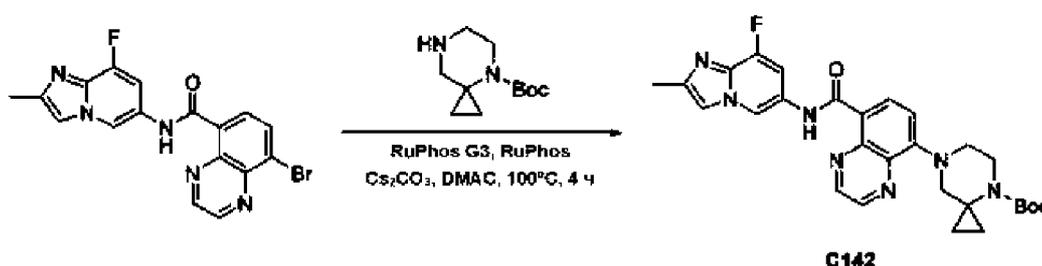
#### Синтез соединения 217



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-3-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 4) с получением 8-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхиноксалин-5-карбоксамид (12,1 мг, 30%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 448 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  9,10 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 4,15 (д,  $J=11,7$  Гц, 2H), 3,29 (д,  $J=2,7$  Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,65 (т,  $J=11,3$  Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,23 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

#### Пример 114. Синтез соединения 218

##### Синтез промежуточного соединения C142

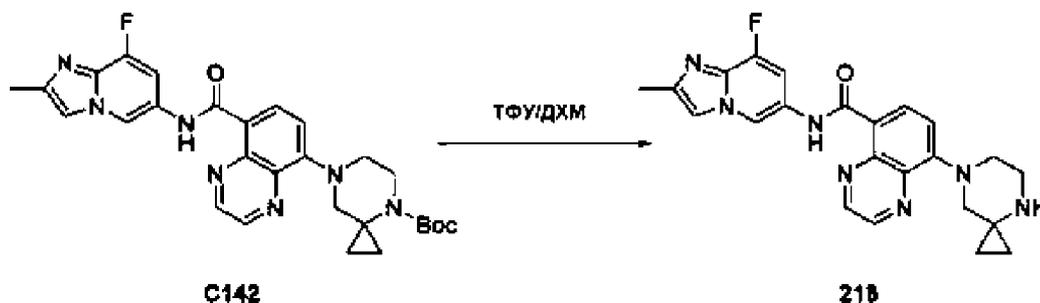


..

К смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (120 мг, 0,300 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (76,39 мг, 0,360 ммоль, 1,2 экв.) в DMAC (2,5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (293,08 мг, 0,900 ммоль, 3 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,08 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 4 ч при 100 °С в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали

методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью (РЕ/ТГФ=50%) с получением трет-бутил 7-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (60 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 532 [M+H]<sup>+</sup>.

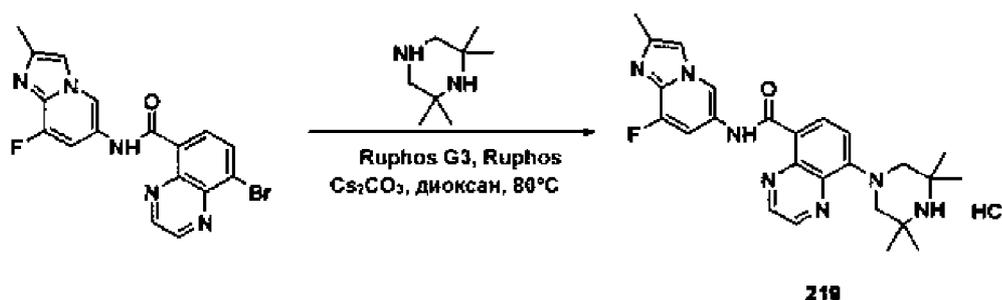
*Синтез соединения 218*



Смесь трет-бутил 7-[8-({8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (60 мг, 0,116 ммоль, 1 экв.), ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 13, Градиент 1) с получением 8-{4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил}-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (37,2 мг, 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 432 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,39 (с, 1H), 9,31-9,24 (м, 1H), 9,16-9,09 (м, 1H), 9,06-8,99 (м, 1H), 8,52 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,61-7,40 (м, 1H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 0,77 (с, 4H).

**Пример 115. Синтез соединения 219**

*Синтез соединения 219*

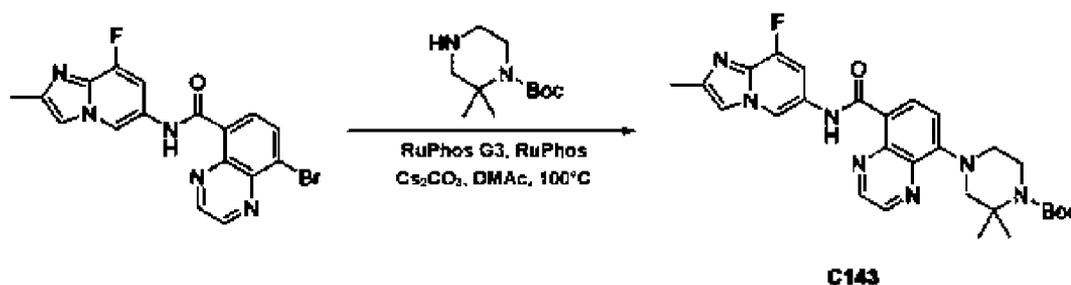


Смесь 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (80 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.), 2,2,6,6-тетраметилпиперазина (42,65 мг, 0,300 ммоль, 1,5 экв.), RuPhos (4,66 мг, 0,010 ммоль, 0,05 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,36 мг, 0,010 ммоль, 0,05 экв.), и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195,39 мг, 0,600 ммоль, 3 экв.) в ДМА (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 14, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (5 мг, 99%) в виде

твёрдого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 462  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,53 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,55 (с, 4H), 2,47 (с, 3H), 1,55 (с, 12H).

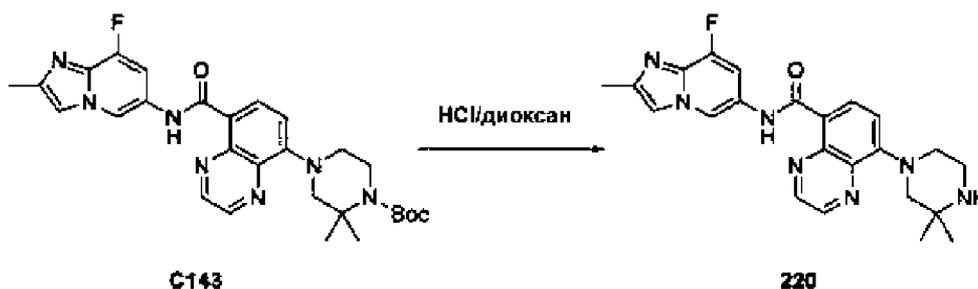
### Пример 116. Синтез соединения 220

*Синтез промежуточного соединения C143*



К раствору 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (90 мг, 0,225 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (76,39 мг, 0,360 ммоль, 1,2 экв.) в DMAc (3 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (219,81 мг, 0,675 ммоль, 3 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (18,81 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 4ч при 100°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью (PE/ТГФ=50%) с получением трет-бутил 7-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата (60 мг, 38%) в виде твёрдого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 534  $[M+H]^+$ .

*Синтез соединения 220*

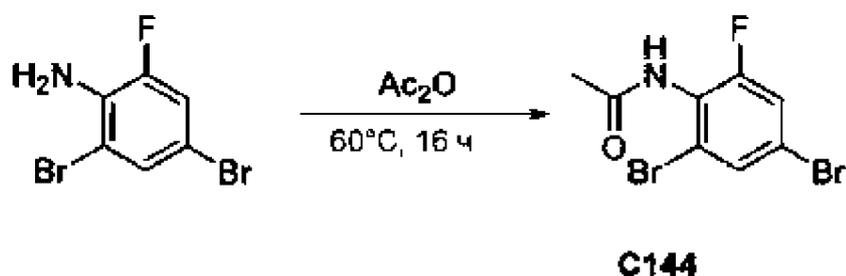


Смесь трет-бутил 4-[8-((8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,077 ммоль, 1 экв.), ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 14, Градиент 2) с получением 8-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (20 мг, 60%) в виде твёрдого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 434  $[M+H]^+$ .  **$^1H$  ЯМР** (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,45 (с, 1H), 9,31-9,25 (м, 1H), 9,14-9,08 (м, 1H), 9,05-8,99 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,34-7,26 (м,

1H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,38-3,30(м, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,93 (с, 1H), 1,17 (с, 6H).

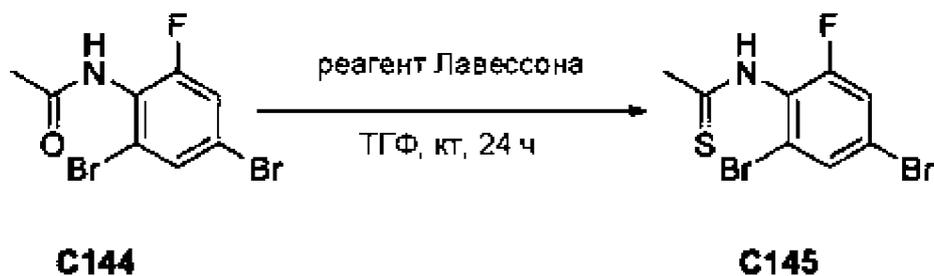
### Пример 117. Синтез соединения 221

*Синтез промежуточного соединения C144*



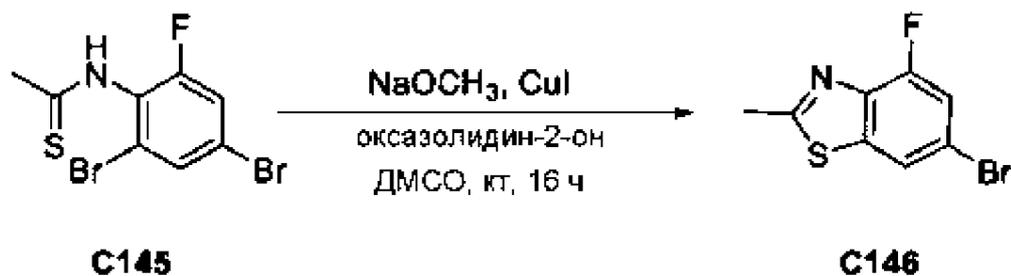
Смесь 2,4-дибром-6-фторанилина (2,6 г, 9,669 ммоль, 1 экв.) в уксусном ангидриде (26 мл) перемешивали в течение 16 ч при 60 °С. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали водой (2×30 мл). Твердое вещество растворяли в ДХМ (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2,4-дибром-6-фторфенил)ацетамида (1,88 г, 63%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):310 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C145*



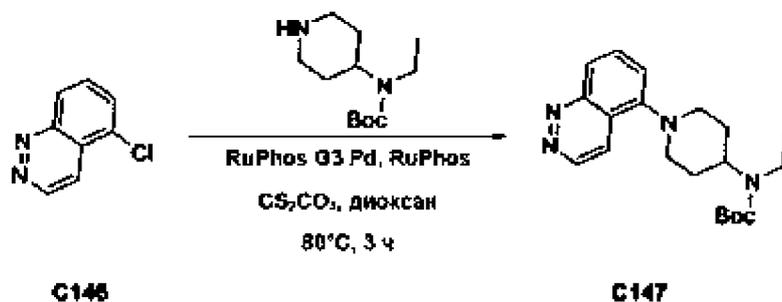
К перемешиваемой смеси N-(2,4-дибром-6-фторфенил)ацетамида (1,8 г, 5,789 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (36 мл) добавляли бис(4-метоксифенил)-1,3,2<sup>l</sup>,4<sup>l</sup>-дитиадифосфетан-2,4-дитион (2,81 г, 6,947 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч, затем разбавляли водой (50 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрацией и промывали водой (3×20 мл). Твердое вещество растворяли в ДХМ (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2,4-дибром-6-фторфенил)этанттиоамида (1,7 г, 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):326 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C146*



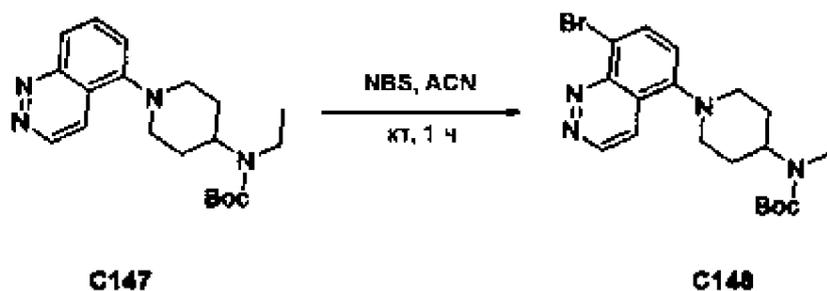
К перемешиваемому раствору N-(2,4-дибром-6-фторфенил)этантоамида (1,4 г, 4,281 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (18 мл) добавляли NaOMe (0,69 г, 12,843 ммоль, 3 экв.), 1,3-оксазолидин-2-он (0,07 г, 0,856 ммоль, 0,2 экв.), и CuI (0,08 г, 0,428 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ДХМ (1:1) с получением 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазола (350 мг, 33%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):246 [M+H]<sup>+</sup>.

*Синтез промежуточного соединения C147*



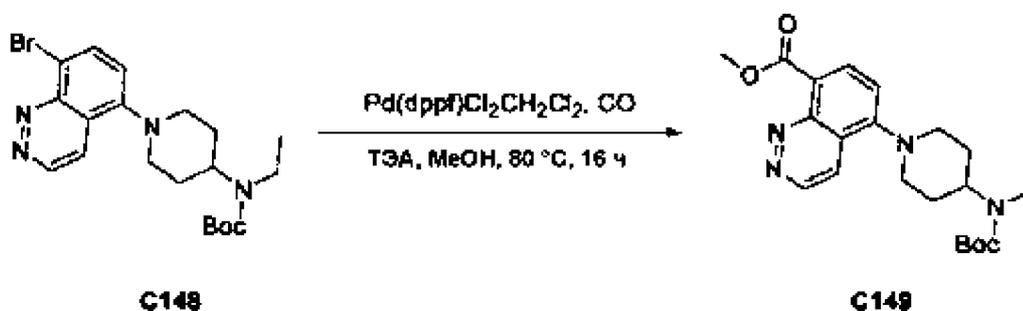
К перемешиваемой смеси 5-хлорциннолина (350,0 мг, 2,126 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (582,7 мг, 2,551 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (7 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,08 г, 6,378 ммоль, 3 экв.), RuPhos (198,5 мг, 0,425 ммоль, 0,2 экв.), и RuPhos Palladacycle Gen.3 (177,9 мг, 0,213 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (500 мг, 66%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):357 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C148



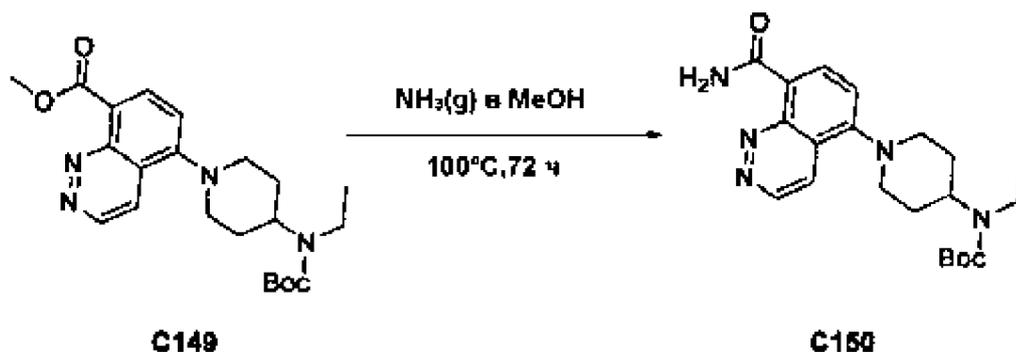
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (500,0 мг, 1,403 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NBS (249,6 мг, 1,403 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (600 мг, 98%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):435 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C149



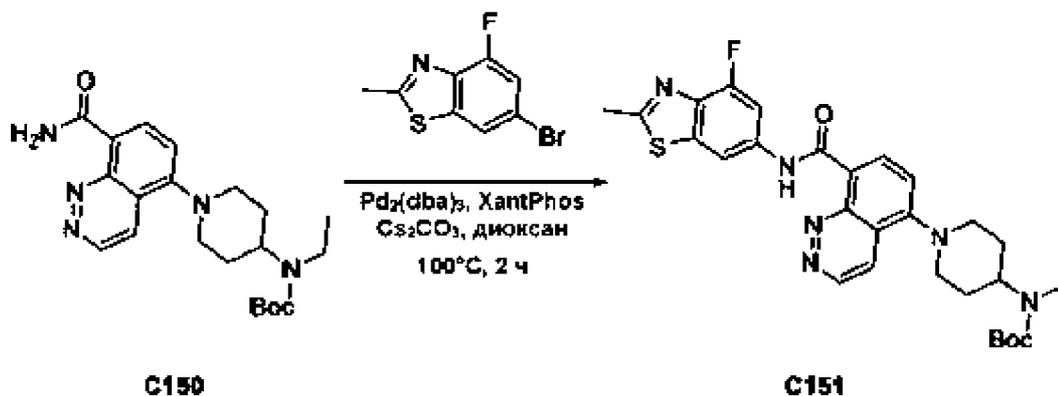
К раствору трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (600 мг, 1,378 ммоль, 1 экв.) в метаноле (25 мл) добавляли TEA (418,4 мг, 4,134 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (112,3 мг, 0,138 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин, затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA с получением метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилата (500 мг, 88%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):415 [M+H]<sup>+</sup>.

## Синтез промежуточного соединения C150



Смесь метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил)(этил)амино]пиперидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилата (500 мг, 1,206 ммоль, 1 экв.) и  $\text{NH}_3(\text{g})$  в метаноле (40 мл) перемешивали в течение 72 ч при 100 °С. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ЕА с получением трет-бутил N-[1-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (400 мг, 83%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):400 [M+H]<sup>+</sup>.

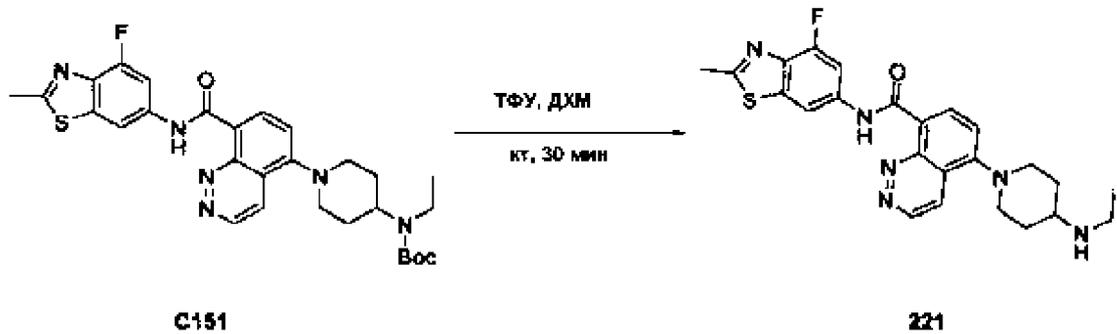
*Синтез промежуточного соединения C151*



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[1-(8-карбамоилциннолин-5-ил)пиперидин-4-ил]-N-этилкарбамата (170 мг, 0,426 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазола (104,7 мг, 0,426 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,25 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (415,9 мг, 1,278 ммоль, 3 экв.), XantPhos (49,3 мг, 0,085 ммоль, 0,2 экв.), и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (39,0 мг, 0,043 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли, промывали водой (3×15 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил N-этил-N-(1-{8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил}пиперидин-4-

ил)карбамата (180 мг, 75%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):565 [M+H]<sup>+</sup>.

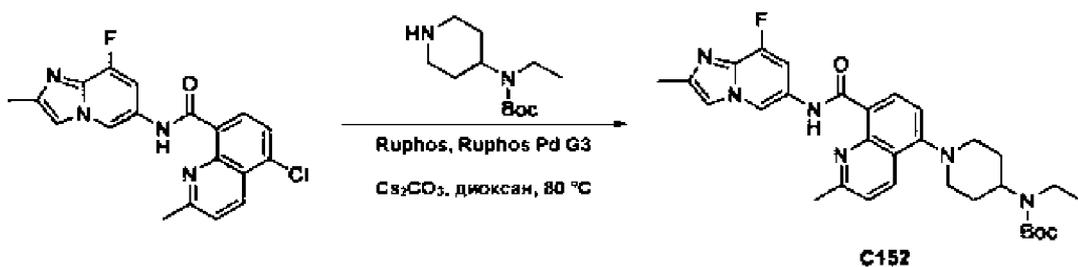
*Синтез соединения 221*



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-этил-N-(1-{8-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)карбамоил]циннолин-5-ил}пиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,177 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 4) с получением 5-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-(4-фтор-2-метил-1,3-бензотиазол-6-ил)циннолин-8-карбоксиамида (35,3 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ):465 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,51 (с, 1H), 9,51 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 8,37-8,27 (м, 2H), 7,84 (дд, *J*=12,7, 1,9 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 3,47 (д, *J*=12,2 Гц, 2H), 2,94 (т, *J*=11,4 Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,69-2,65 (м, 3H), 2,03 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,64 (к, *J*=10,9 Гц, 2H), 1,07 (т, *J*=7,1 Гц, 3H).

**Пример 118. Синтез соединения 228**

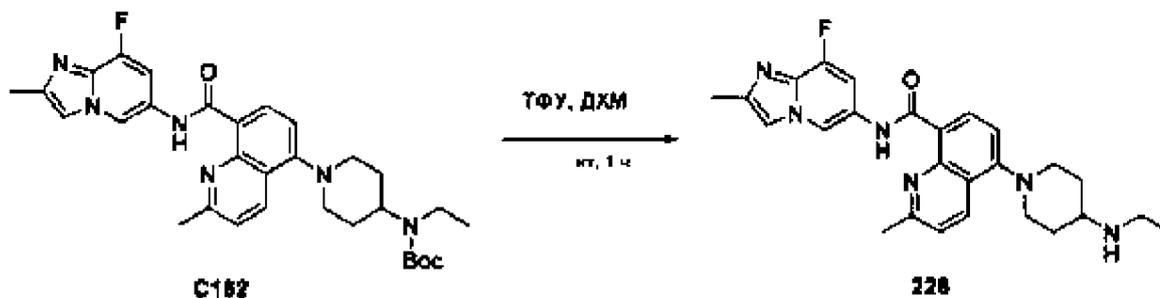
*Синтез промежуточного соединения C152*



К раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксиамида (130,0 мг, 0,352 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (96,5 мг, 0,422 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (288,0 мг, 0,880 ммоль, 2,5 экв.) и Ruphos (32,9 мг, 0,070 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (29,4 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (30:1) с получением трет-бутил N-этил-N-{1-[8-((8-фтор-2-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пиперидин-4-ил} карбамата (130 мг, 52%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 561 [M+H]<sup>+</sup>

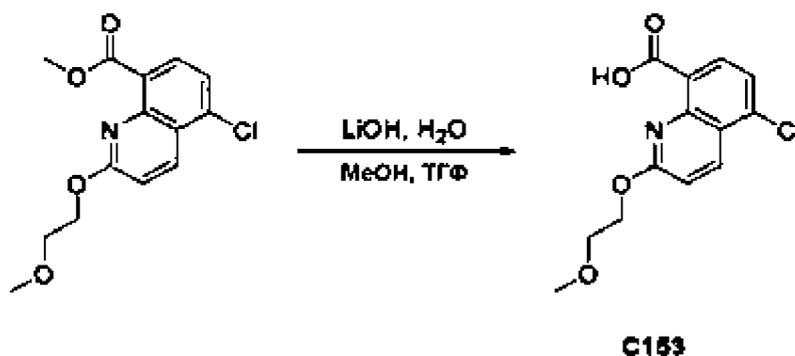
*Синтез соединения 228*



К перемешиваемому раствору трет-бутил N-этил-N-{1-[8-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-метилхинолин-5-ил]пиперидин-4-ил} карбамата (90,0 мг, 0,161 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 15, Градиент 1) с получением 5-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метилхинолин-8-карбоксиамида (28,8 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 461 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,78 (с, 1H), 9,27 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,49 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 3,41 (д,  $J=11,7$  Гц, 2H), 2,95-2,85 (м, 5H), 2,67-2,60 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,01 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,62 (д,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,06 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

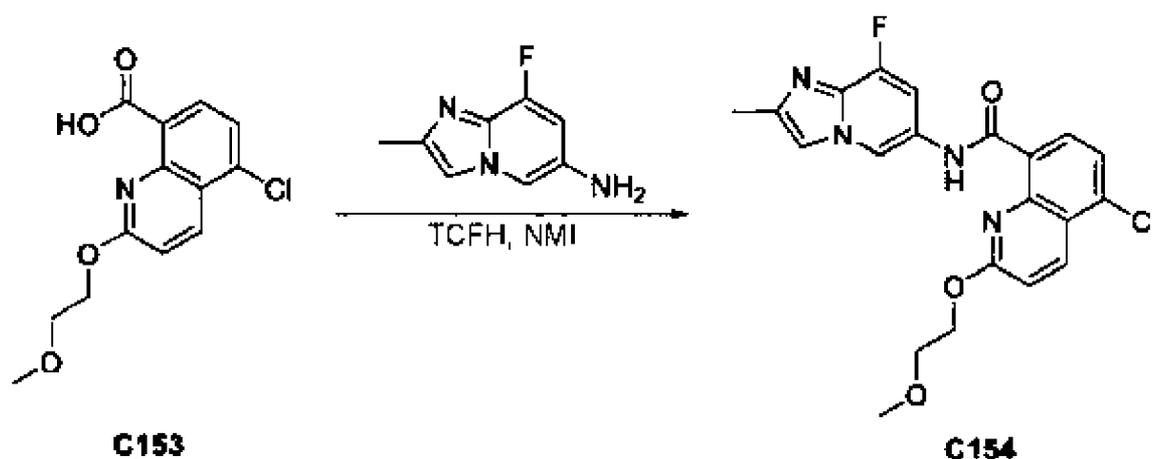
**Пример 119. Синтез соединения 232**

*Синтез промежуточного соединения C153*



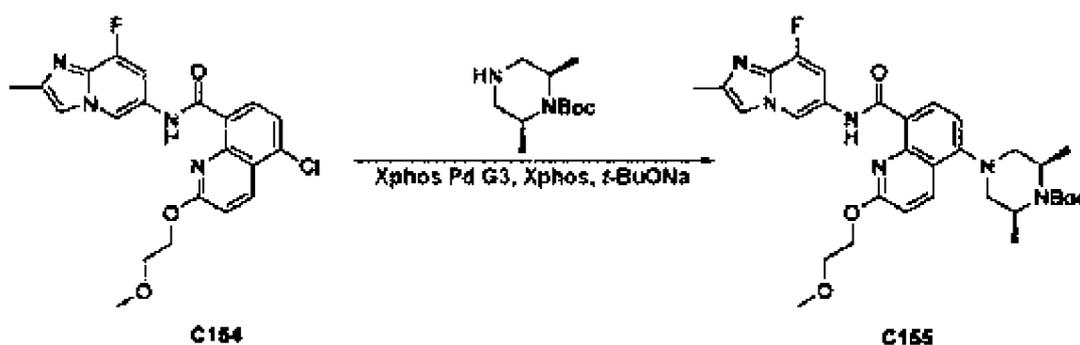
Раствор метил 5-хлор-2-(2-метоксиэтокс)хинолин-8-карбоксилата (100 мг, 0,338 ммоль, 1 экв.) и LiOH (40,49 мг, 1,690 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (2 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл) и MeOH (0,2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 3 с помощью HCl (водн.). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл). В результате получали 5-хлор-2-(2-метоксиэтокс)хинолин-8-карбоновую кислоту (70 мг, 73%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 282 [M+H]<sup>+</sup>

## Синтез промежуточного соединения C154



К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоновой кислоты (100 мг, 0,355 ммоль, 1 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (70 мг, 0,426 ммоль, 1,2 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) добавляли NMI (116 мг, 1,420 ммоль, 4 экв.) и TCFH (129 мг, 0,461 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали с помощью  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 x 10 мл) с получением 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамида (100 мг, 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 429 [M+H]

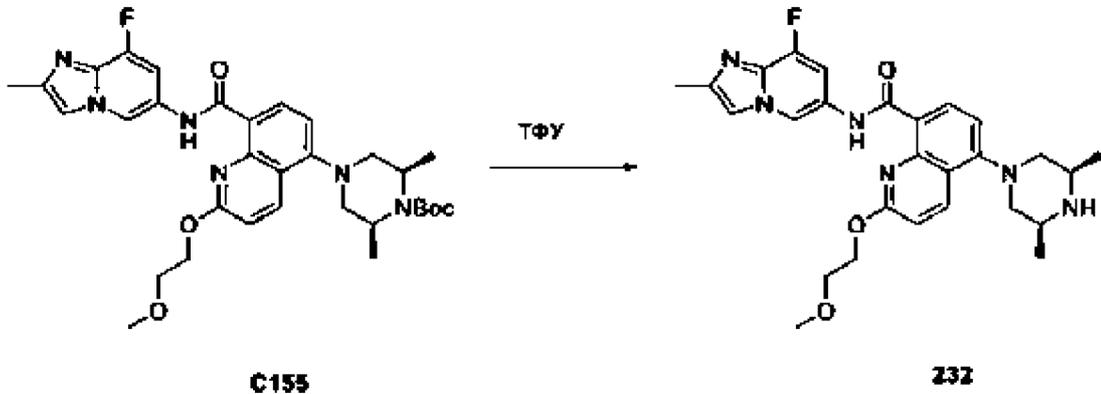
## Синтез промежуточного соединения C155



К перемешиваемому раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,233 ммоль, 1 экв.),  $t\text{-BuONa}$  (67 мг, 0,699 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил (цис)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,280 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (20 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и XPhos (22 мг, 0,047 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:4) с

получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 42%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 607 [M+H]<sup>+</sup>

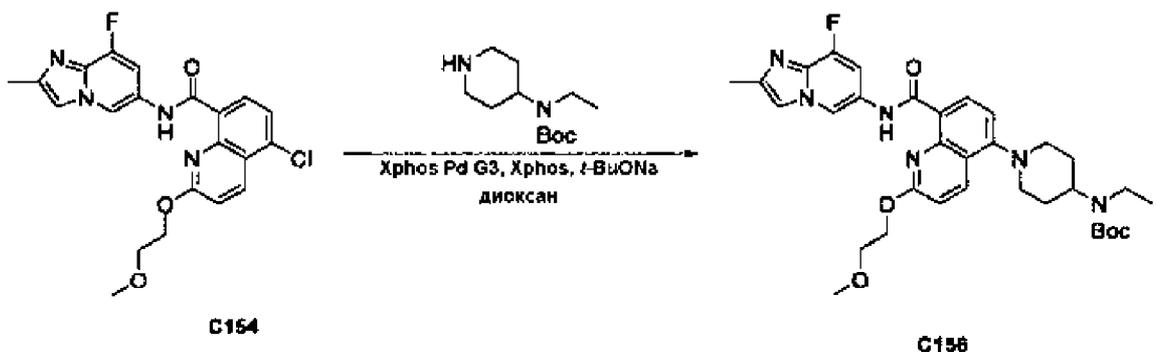
*Синтез соединения 232*



Раствор трет-бутил (цис)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (80 мг, 0,132 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8 с помощью 7M NH<sub>3</sub>(g) в MeOH. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 1) с получением 5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксиамида (8 мг, 11%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 507 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,91 (с, 1H), 9,19 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,40 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,26 (д, J=12,6 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 4,68 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,78 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,23 (д, J=11,2 Гц, 6H), 3,14 (с, 2H), 2,39 (д, J=17,7 Гц, 5H), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 6H).

**Пример 120. Синтез соединения 233**

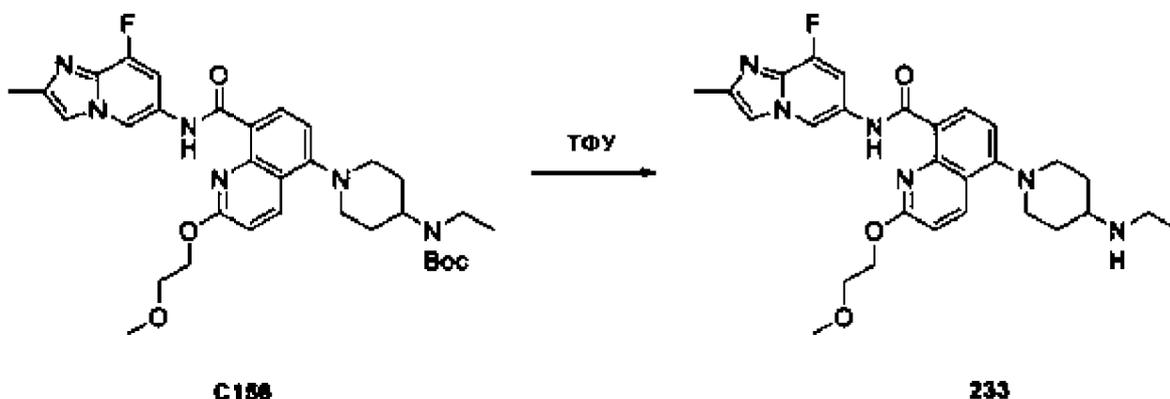
*Синтез промежуточного соединения C156*



К перемешиваемому раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-

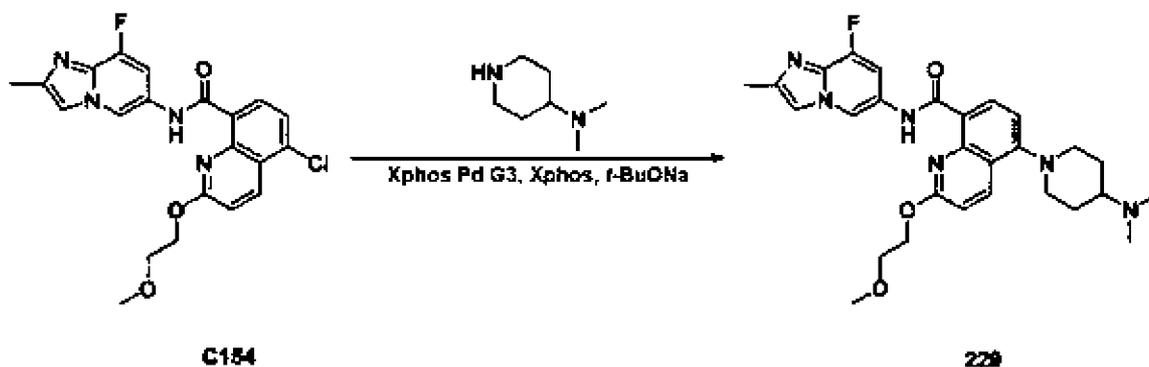
ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамид (100 мг, 0,233 ммоль, 1 экв.), 2-метилпропан-2-олата натрия (67 мг, 0,699 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил N-этил-N-(пиперидин-4-ил)карбамата (64 мг, 0,280 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (20 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и XPhos (22 мг, 0,047 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:4) с получением трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (100 мг, 69%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 621 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез соединения 233*



Раствор трет-бутил N-этил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пиперидин-4-ил}карбамата (80 мг, 0,129 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до рН 8 с помощью 7М NH<sub>3</sub>(g) в метаноле. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 2) с получением 5-[4-(этиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамид (9 мг, 13%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 521 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (с, 1H), 9,22-9,16 (м, 1H), 8,41 (т, J=8,4 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,31-7,13 (м, 3H), 4,68 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,78 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,28 (т, J=4,8 Гц, 6H) 2,87 (т, J=11,3 Гц, 2H), 2,68 (к, J=7,7, 7,1 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,63 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,08 (т, J=7,1 Гц, 3H).

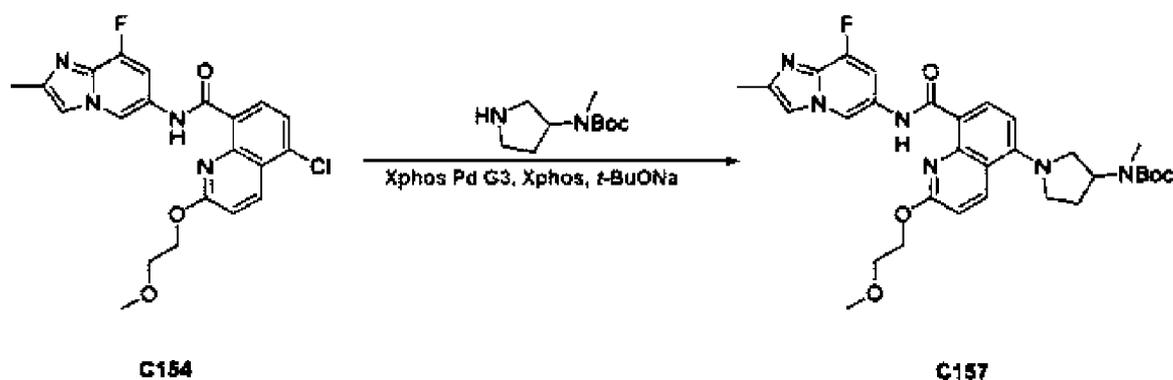
**Пример 121. Синтез соединения 229**



К перемешиваемому раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,233 ммоль, 1 экв.), 2-метилпропан-2-олата натрия (67 мг, 0,699 ммоль, 3 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (36 мг, 0,280 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли XPhos Pd G3 (194 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и XPhos (22 мг, 0,047 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 4, Градиент 1) с получением соли бис(2,2-дифторпропановой кислоты) и 5-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамида (16 мг, 9%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 521 [M+H]<sup>+</sup> **Н ЯМР** (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,99 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,44 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,46 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 8,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 8,16 (дд,  $J=2,7, 1,2$  Гц, 1H), 7,65 (дд,  $J=12,1, 1,5$  Гц, 1H), 7,22 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,72-4,63 (м, 2H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,51 (д,  $J=12,1$  Гц, 4H), 2,96 -2,82 (м, 8H), 2,48 - 2,42 (м, 3H), 2,17 (д,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,98 (д,  $J=11,8$  Гц, 2H).

### Пример 122. Синтез соединения 226

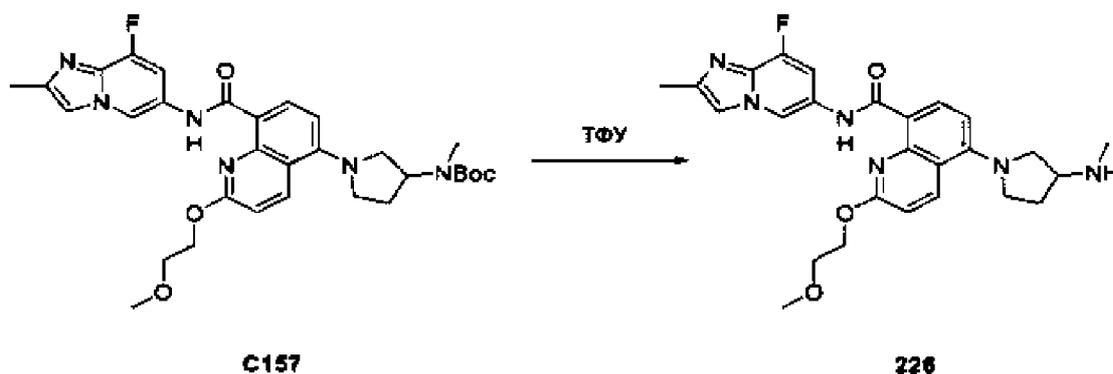
*Синтез промежуточного соединения C157*



К перемешиваемому раствору 5-хлор-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-8-карбоксамида (100 мг, 0,233 ммоль, 1 экв.), 2-метилпропан-2-олата натрия (67 мг, 0,699 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (56 мг, 0,280 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли

XPhos Pd G3 (20 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и XPhos (22 мг, 0,047 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:4) с получением трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (90 мг, 65%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 593 [M+H]<sup>+</sup>

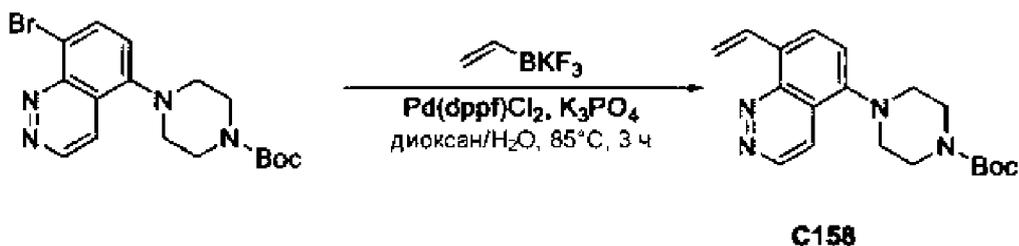
*Синтез соединения 226*



Раствор трет-бутил N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2-(2-метоксиэтокси)хинолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (80 мг, 0,135 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (5 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8 с помощью 7M NH<sub>3</sub>(g) в MeOH. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 3, Градиент 2) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-(2-метоксиэтокси)-5-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хинолин-8-карбоксамид (10 мг, 15%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 493 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,10 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,68 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,25 (д, J=12,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,80 (д, J=6,1 Гц, 8H), 3,54 (с, 3H), 2,34 (д, J=8,1 Гц, 6H), 2,10 (с, 1H), 1,90 (с, 1H).

**Пример 123. Синтез соединения 230**

*Синтез промежуточного соединения C158*



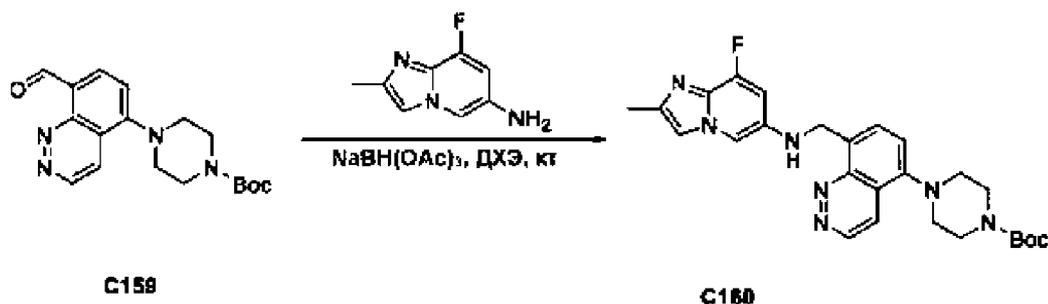
К раствору трет-бутил 4-(8-бромциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) и этилтрифторкалий-лямбда5-борана (122,6 мг, 0,91 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (485,7 мг, 2,29 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55,8 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 85 °С в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (2:1) с получением трет-бутил 4-(8-этилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (152 мг, 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 341 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C159*



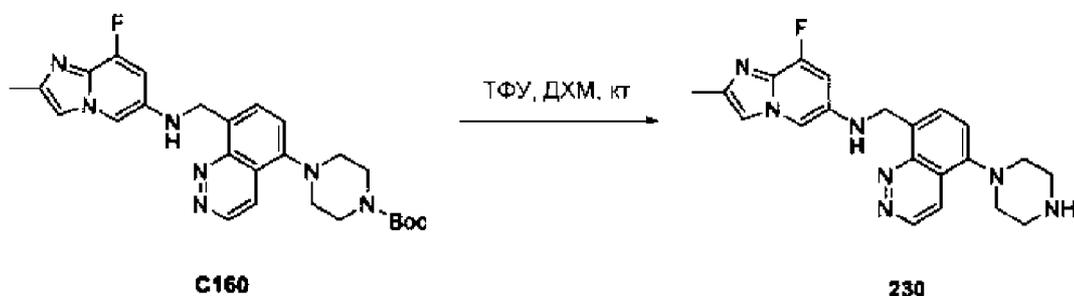
К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(8-этилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (152 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) и лутидина (95,6 мг, 0,89 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (3,7 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли NaIO<sub>4</sub> (382,0 мг, 1,78 ммоль, 4,0 экв.) и K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (16,4 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 40 °С. Полученную смесь разводили водой. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA с получением трет-бутил 4-(8-формилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (89 мг, 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 343 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C160*



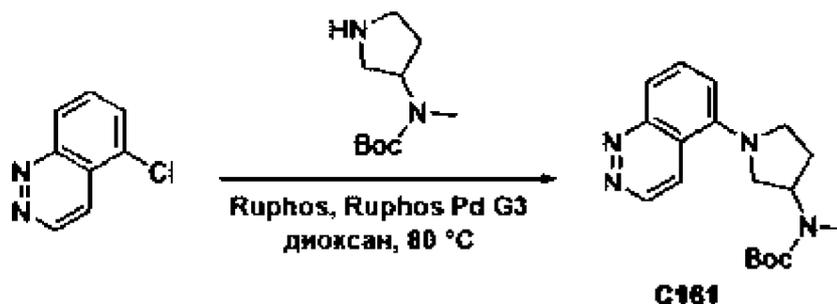
К перемешиваемой смеси трет-бутил 4-(8-формилциннолин-5-ил)пиперазин-1-карбоксилата (89 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (47,2 мг, 0,28 ммоль, 1,1 экв.) в ДХЭ (1 мл) порциями добавляли  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (110,1 мг, 0,52 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разводили водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (30:1) с получением трет-бутил 4-{8-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)амино]метил}циннолин-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата (61 мг, 47%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, m/z): 492 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез соединения 230*

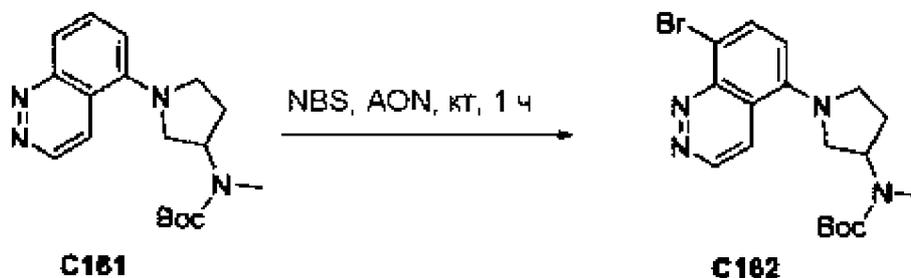


К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-{8-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)амино]метил}циннолин-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата (61 мг, 0,124 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,6 мл) добавляли ТФУ (0,2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 5) с получением 8-фтор-2-метил-N-{[5-(пиперазин-1-ил)циннолин-8-ил]метил}имидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (22 мг, 43%) в виде твердого вещества.

**ЖХМС** (ИЭР, m/z): 392 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=13,1, 1,8 Гц, 1H), 6,12 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,97 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,96 (д, J=2,8 Гц, 8H), 2,24 (с, 3H).

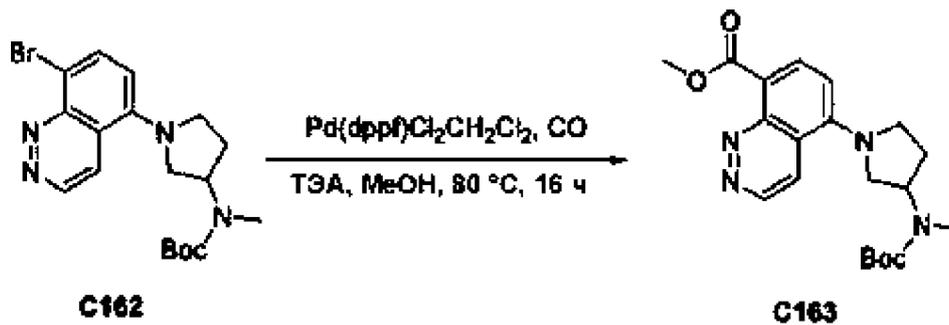
**Пример 124. Синтез соединения 231***Синтез промежуточного соединения C161*

К раствору 5-хлорциннолина (300,0 мг, 1,823 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил N-метил-N-(пирролидин-3-ил)карбамата (438,0 мг, 2,188 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1489,2 мг, 4,558 ммоль, 2,5 экв.) и Ruphos (170,1 мг, 0,365 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (152,4 мг, 0,182 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при 80°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил) пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (320 мг, 45%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 329 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C162*

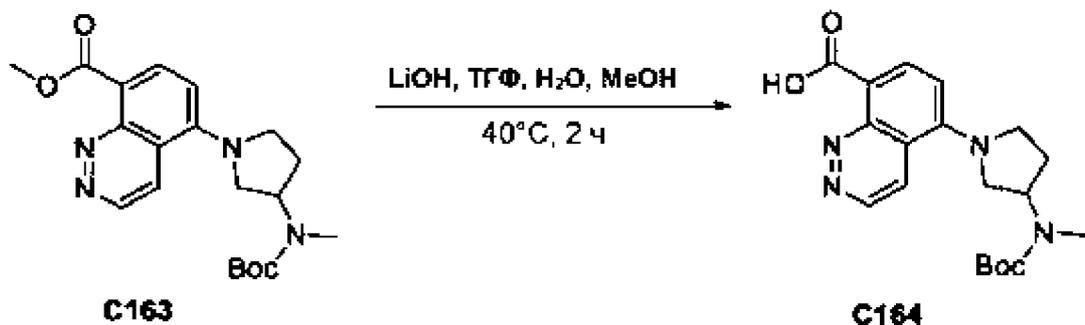
Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил) пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (320,0 мг, 0,974 ммоль, 1,0 экв.), ACN (10 мл) и NBS (173,4 мг, 0,974 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли деионизированной водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:2) с получением трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил)пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (380 мг, 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 407 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C163*



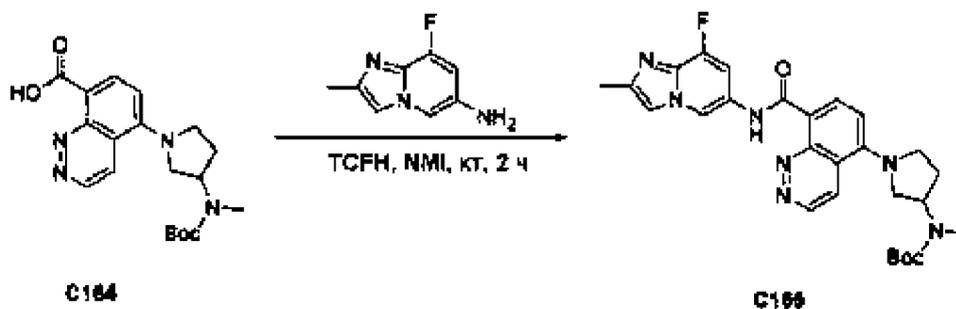
К раствору трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил) пирролидин-3-ил]-N-метилкарбамата (320,0 мг, 0,786 ммоль, 1,0 экв.) в 20 мл MeOH добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (64,0 мг, 0,079 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Смесь продували азотом в течение 2 мин и затем повышали давление до 2 МПа монооксидом углерода при 80 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1) с получением метил 5-{3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилата (290 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 387 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C164*



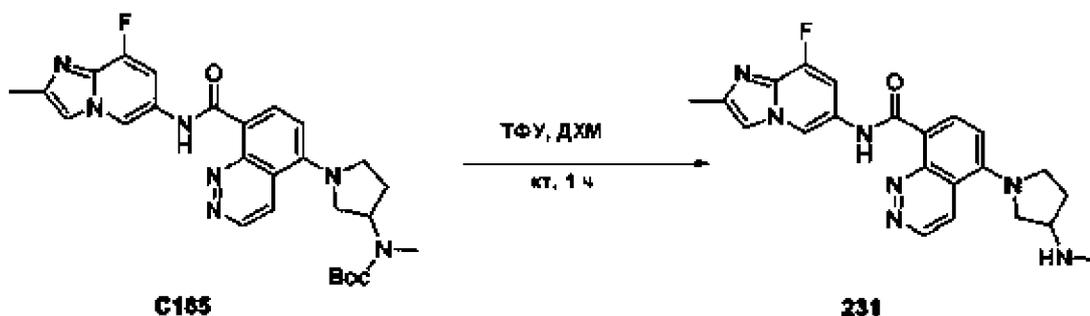
Во флакон объемом 40 мл добавляли метил 5-{3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}циннолин-8-карбоксилата (290,0 мг, 0,750 ммоль, 1,0 экв.), тетрагидрофуран (3 мл), метанол (3 мл), воду (3 мл) и LiOH (179,7 мг, 7,500 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40 °С. Полученную смесь разбавляли деионизированной водой (30 мл). Смесь подкисляли до pH 6 с помощью HCl (водн.). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. В результате получали 5-{3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}циннолин-8-карбоновую кислоту (260 мг, 86%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 373 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C165*



К перемешиваемому раствору 5-{3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]пирролидин-1-ил}циннолин-8-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,537 ммоль, 1,0 экв.), NMI (176,3 мг, 2,148 ммоль, 4,0 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (97,5 мг, 0,591 ммоль, 1,1 экв.) в ACN (6 мл) порциями добавляли TCFH (195,8 мг, 0,698 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20:1) с получением трет-бутил N-{1-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил) карбамоил)циннолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамата (260 мг, 83%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 520 [M+H]<sup>+</sup>

#### Синтез соединения 231

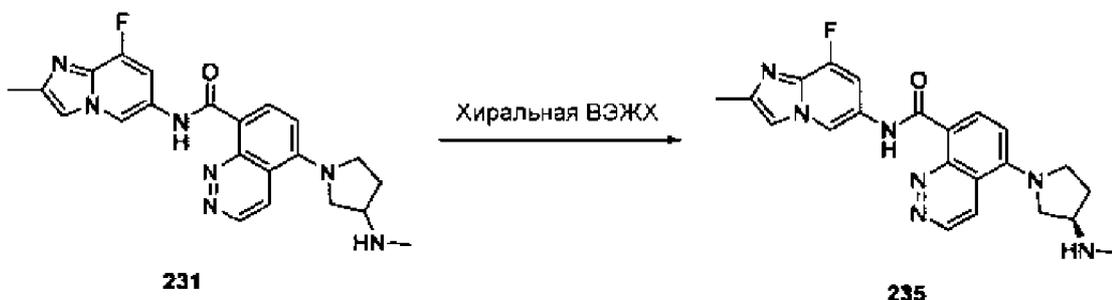


Во флакон объемом 40 мл добавляли трет-бутил N-{1-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил) карбамоил)циннолин-5-ил]пирролидин-3-ил}-N-метилкарбамат (200,0 мг, 0,385 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (2 мл) и ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (условие 10, градиент 2) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-5-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]циннолин-8-карбоксамида (43 мг, 26%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H),

9,35 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,69 (к,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,51 (дд,  $J=10,3, 4,0$  Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт,  $J=12,6, 6,3$  Гц, 1H), 1,91 (дт,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).

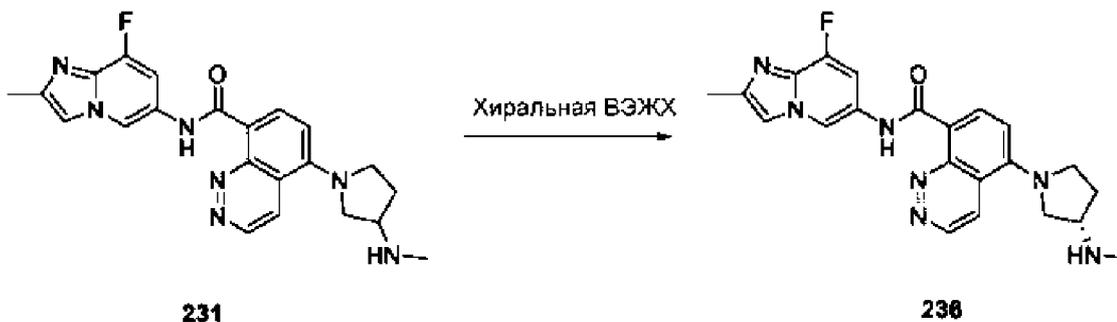
### Пример 125: Синтез соединения 235 и 236

#### Синтез соединения 235



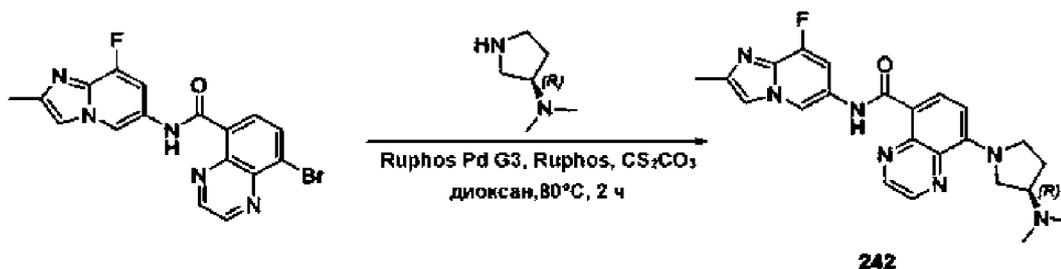
Соединение 228 разделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 1) с получением (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (10 мг, 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$  время удержания: 4,371  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H), 9,35 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,69 (к,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,51 (дд,  $J=10,3, 4,0$  Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт,  $J=12,6, 6,3$  Гц, 1H), 1,91 (дт,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).

#### Синтез соединения 236



Соединение 228 разделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 1) с получением (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (10 мг, 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$  время удерживания: 4,998  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H), 9,35 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,69 (к,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,51 (дд,  $J=10,3, 4,0$  Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт,  $J=12,6, 6,3$  Гц, 1H), 1,91 (дт,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).

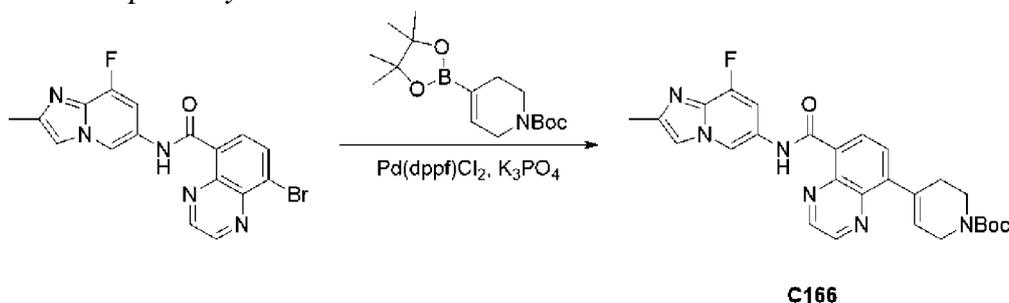
### Пример 126. Синтез соединения 242



К раствору 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (60 мг, 0,150 ммоль, 1,0 экв.) и (3R)-N, N-диметилпирролидин-3-амина (25,6 мг, 0,225 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98,0 мг, 0,300 ммоль, 2 экв.) и RuPhos (13,9 мг, 0,030 ммоль, 0,2 экв.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,0 мг, 0,030 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 10, Градиент 2) с получением 8-[(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (23,4 мг, 35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 434 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,61 (с, 1H), 9,23 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,02 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,89 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,47 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 7,92 -7,85 (м, 1H), 7,42 (дд, *J*=12,6, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (д, *J*=9,0 Гц, 1H), 4,06-3,84 (м, 3H), 3,74-3,62 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 7H), 1,83 (р, *J*=11,1, 10,5 Гц, 1H).

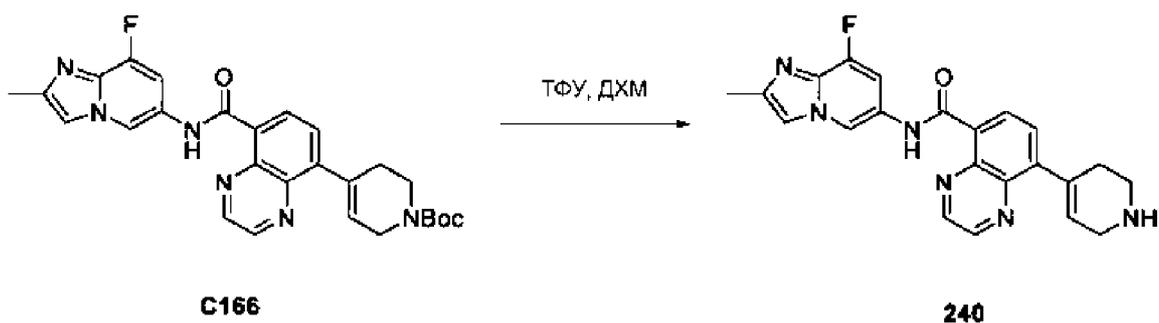
### Пример 127. Синтез соединения 240

Синтез промежуточного соединения C166

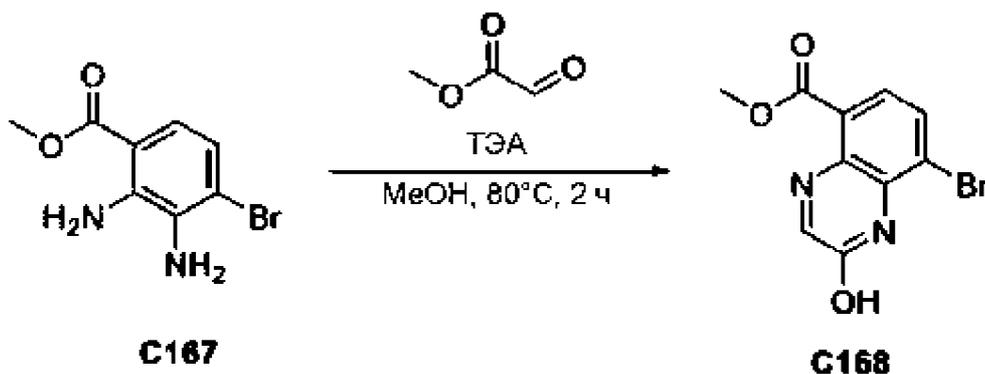


К перемешиваемому раствору 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (150 мг, 0,375 ммоль, 1 эквив.) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (128 мг, 0,413 ммоль, 1,1 эквив.) в диоксане (3 мл) и воде H<sub>2</sub>O (0,6 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (239 мг, 1,125 ммоль, 3 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 мг, 0,038 ммоль, 0,1 эквив.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (0:1) с получением трет-бутил 4-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 53%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*):503 [M+H]<sup>+</sup>

## Синтез промежуточного соединения 240

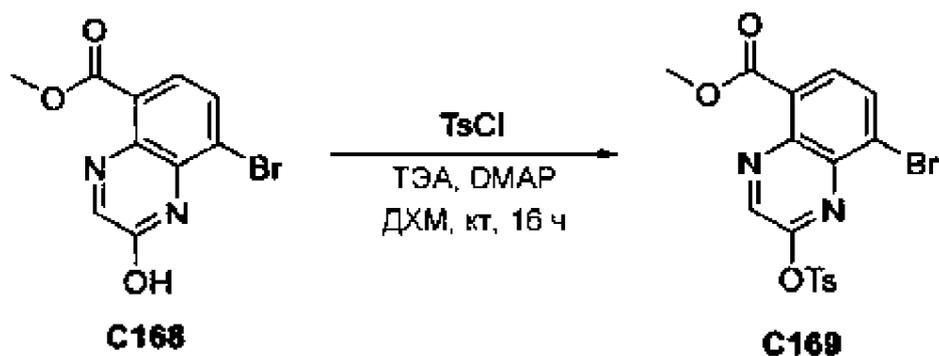


Раствор трет-бутил-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,199 ммоль, 1 эквив.) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (Условие 3, Градиент 3) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (21 мг, 26%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 402[M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (с, 1H), 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,13 (к, J=1,9 Гц, 2H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,95 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=12,5, 1,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,46 (к, J=2,9 Гц, 2H), 2,98 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,59 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

**Пример 128. Синтез соединения 223***Синтез промежуточного соединения C168*

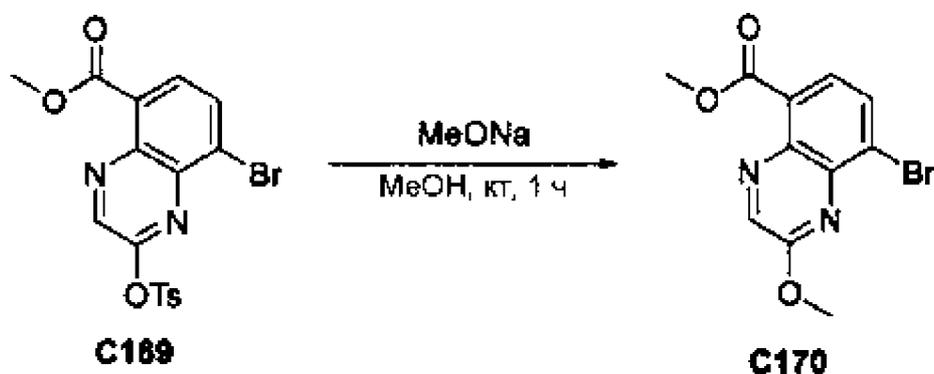
К перемешиваемому раствору метил 2,3-диамино-4-бромбензоата (10 г, 40,804 ммоль, 1 экв.), TEA (4,95 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) в EtOH (40 мл) по каплям добавляли метил 2-оксоацетат (4,31 г, 48,965 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией (Условие 3, Градиент 1) с получением метил 8-бром-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 13%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 283[M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C169*



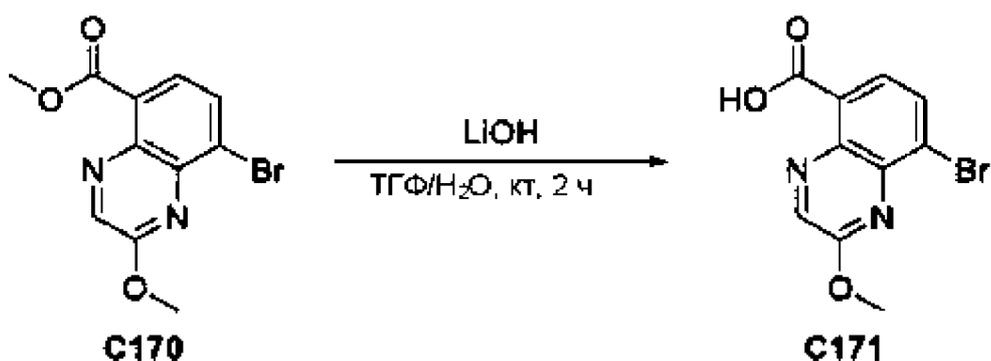
К перемешиваемой смеси метил 8-бром-2-гидроксихиноксалин-5-карбоксилата (1,5 г, 5,299 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (0,80 г, 7,949 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (15 мл) порциями добавляли DMAP (0,13 г, 1,060 ммоль, 0,2 экв.) и Р-толуолсульфонилхлорид (1,21 г, 6,359 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил 8-бром-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]хиноксалин-5-карбоксилата (1,48 г, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 437[M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C170*



К перемешиваемому раствору метил 8-бром-2-[(4-метилбензолсульфонил)окси]хиноксалин-5-карбоксилат (1,48 г, 3,385 ммоль, 1 экв.) в метаноле (15 мл) по каплям добавляли MeONa (0,20 г, 3,724 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/EA (4:1) с получением метил 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (850 мг, 85%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 297[M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C171*



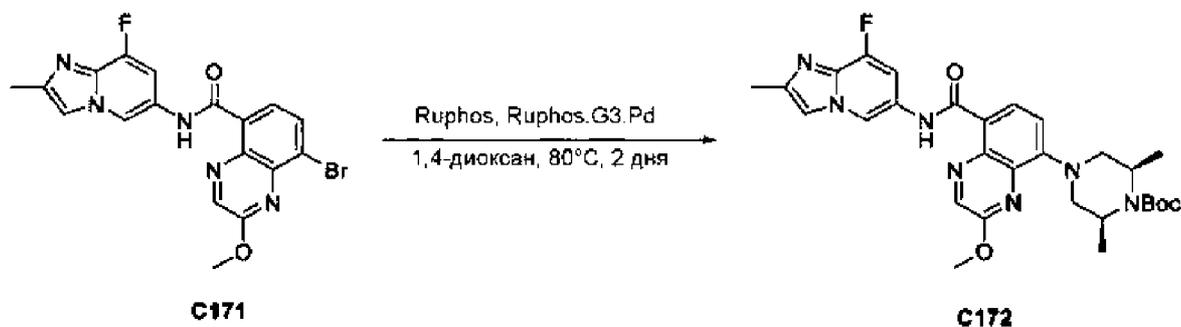
...

К перемешиваемому раствору метил 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоксилата (850 мг, 2,861 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (9 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли гидроксид лития (205,56 мг, 8,583 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме и разводили H<sub>2</sub>O (20 мл). Раствор подкисляли до pH 3 лимонной кислотой. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным излучением с получением 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (730 мг, 90%) в виде твердого вещества. **ЖХМС (ИЭР, m/z):** 283[M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C172*

К перемешиваемой смеси 8-бром-2-метоксихиноксалин-5-карбоновой кислоты (730 мг, 2,579 ммоль, 1 экв.) и HATU (1176,65 мг, 3,095 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (1499,84 мг, 11,606 ммоль, 4,5 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорид (623,95 мг, 3,095 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и сушили под инфракрасным светом с получением 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (940 мг, 85%) в виде твердого вещества. **ЖХМС (ИЭР, m/z):** 430[M-H]<sup>-</sup>

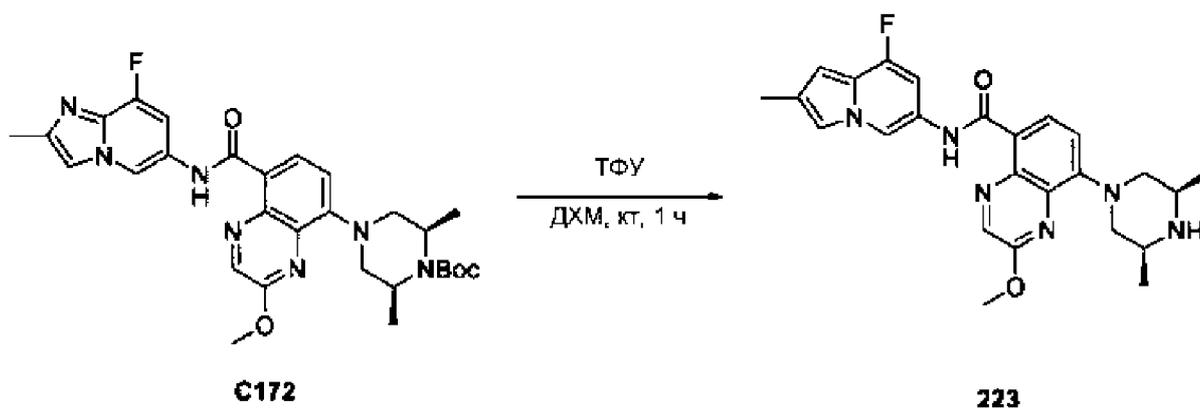
*Синтез промежуточного соединения C172*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (120 мг, 0,279 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2,6-

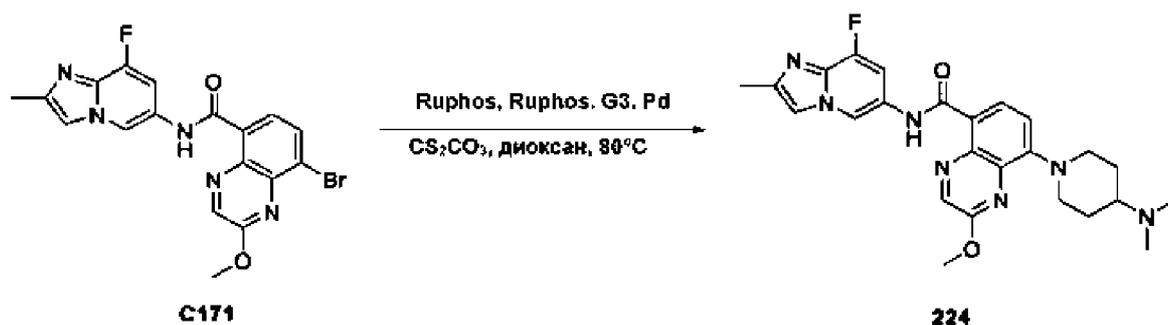
диметилпиперазин-1-карбоксилата (71,73 мг, 0,335 ммоль, 1,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272,63 мг, 0,837 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Ruphos (13,02 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (23,33 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 38%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 564[M-H]<sup>-</sup>

*Синтез соединения 223*



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 0,098 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли 8-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилиндолизин-6-ил)-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид и бис(трифторуксусной кислоты) (23,9 мг, 35%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 464[M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,29 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 9,52-9,38 (м, 2H), 8,83 (д, *J*=1,3 Гц, 2H), 8,32-8,25 (м, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 7,86 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,42 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,61 (д, *J*=10,4 Гц, 2H), 2,97 (дд, *J*=13,2, 11,0 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,34 (д, *J*=6,5 Гц, 6H).

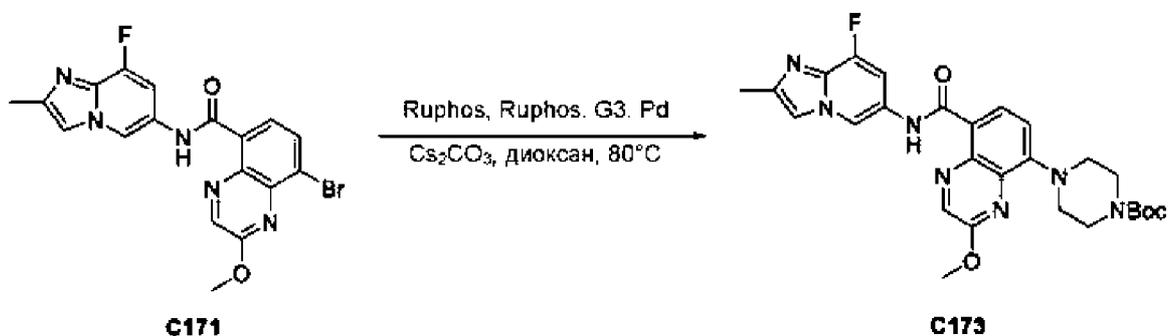
**Пример 129. Синтез соединения 224**



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и N, N-диметилпиперидин-4-амина (35,76 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Ruphos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид (50 мг, неочищенный). Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли 8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид и трифторуксусной кислоты (22 мг, 16%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 478[M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,23 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,83 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,30 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,35 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,23 (д, *J*=12,0 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,44 (с, 1H), 2,93 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 2,85 (д, *J*=4,9 Гц, 6H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (д, *J*=11,7 Гц, 2H), 1,99-1,88 (м, 2H).

### Пример 130. Синтез соединения 225

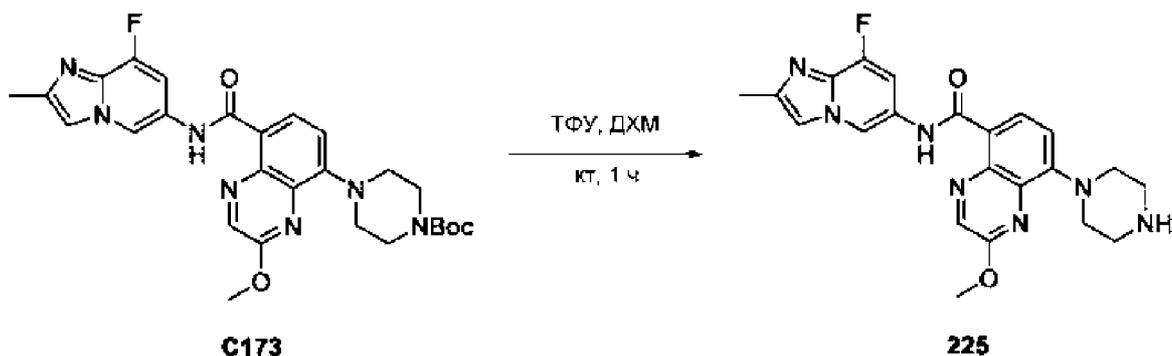
*Синтез промежуточного соединения*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (51,95 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Ruphos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и

RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали всю ночь при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 56%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 534[M-H]<sup>-</sup>

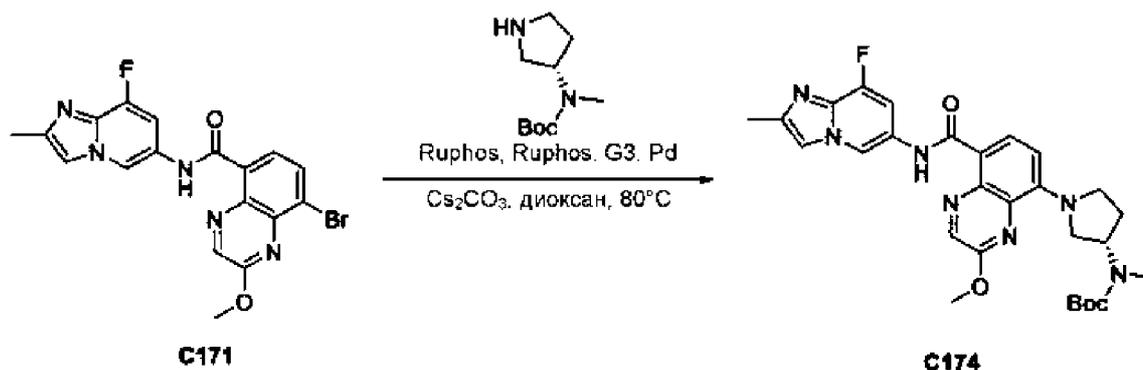
*Синтез соединения 225*



К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (60 мг, 0,112 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метокси-8-(пиперазин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамид и трифторуксусной кислоты (28,3 мг, 46%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 436[M+H]<sup>+</sup> **Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,20 (д, *J*=12,6 Гц, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,03-8,81 (м, 3H), 8,29 (дд, *J*=8,3, 1,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,41 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,73-3,66 (м, 4H), 3,43-3,38 (м, 4H), 2,43 (д, *J*=4,9 Гц, 3H).

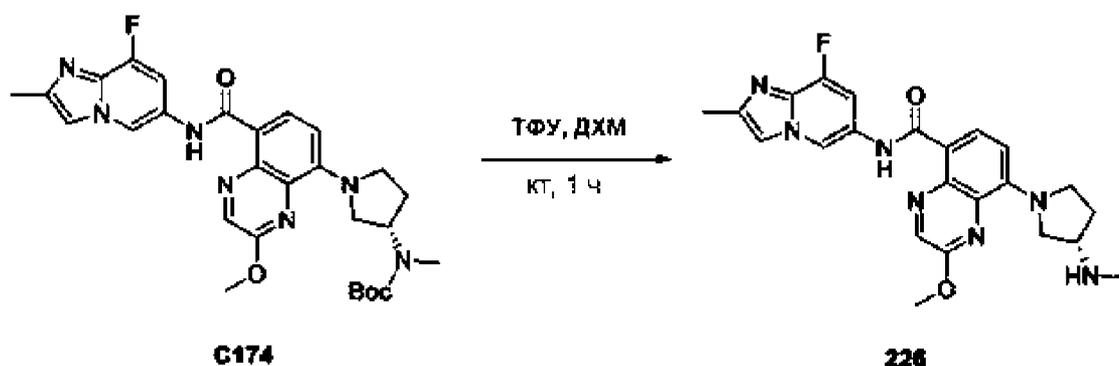
**Пример 131: Синтез соединения 226**

*Синтез промежуточного соединения C174*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (S)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Ruphos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали всю ночь при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (50:1) с получением трет-бутил (S)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (55 мг, 43%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 550[M-H]

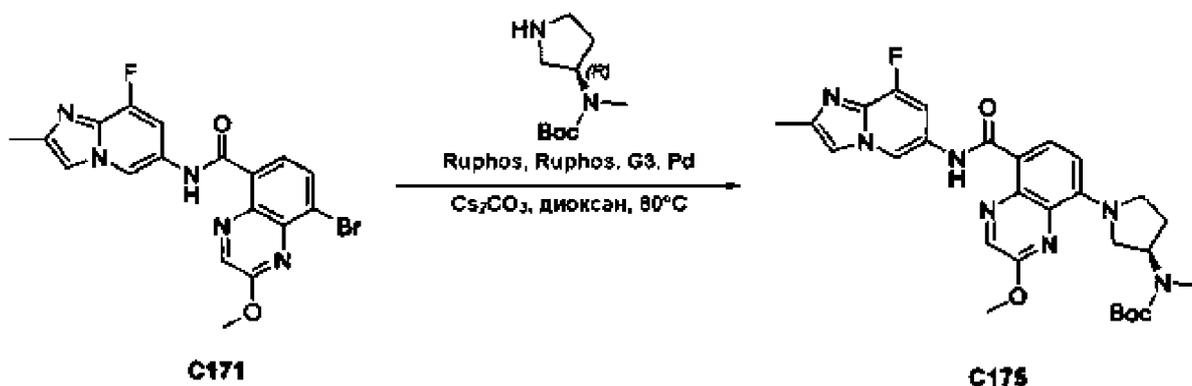
### Синтез соединения 226



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением соли (S)-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метокси-8-[3-(метиламино)пирролидин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамид и трифторуксусной кислоты (10,4 мг, 20%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 450[M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,50 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,34 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=12,2 Гц, 1H), 6,96 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,26 (кд, *J*=12,4, 5,5 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 3,96 (тт, *J*=12,7, 6,5 Гц, 2H), 3,82 (дт, *J*=11,0, 7,4 Гц, 1H), 2,72-2,65 (м, 3H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,21 (дк, *J*=13,1, 6,7 Гц, 1H).

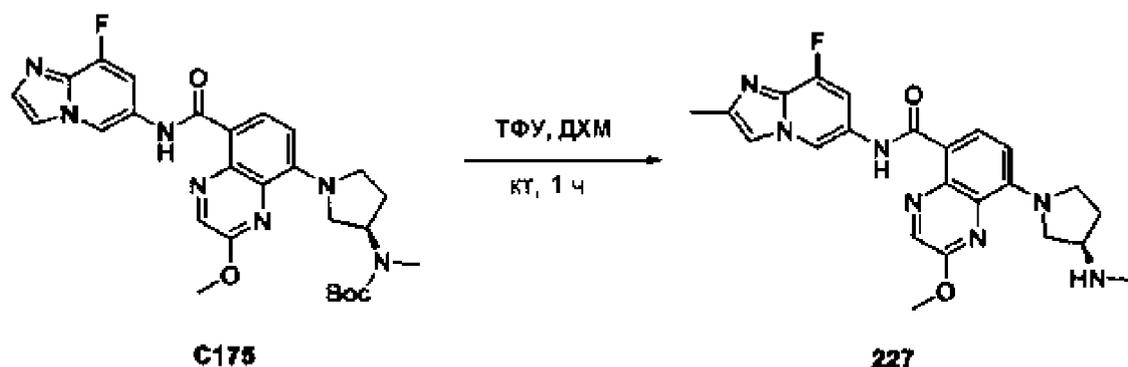
### Пример 132: Синтез соединения 227

*Синтез промежуточного соединения C175*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,232 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил-(R)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (55,86 мг, 0,278 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (227,19 мг, 0,696 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли RuPhos (10,85 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 мг, 0,023 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали всю ночь при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (50:1) с получением трет-бутил (R)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (60 мг, 43%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 550[M-H]<sup>+</sup>

#### Синтез соединения 227



К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)-3-метоксихиноксалин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (50 мг, 0,091 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 12, Градиент 1) с получением (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-метокси-8-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)хиноксалин-5-карбоксамида 2,2,2-трифторацетата (12,3 мг, 24%) в виде твердого

вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 450[M+H]<sup>+</sup>. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,50 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,81 (с, 3H), 8,33 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J=12,2$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,26 (кд,  $J=12,4, 5,6$  Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,03-3,91 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,69 (д,  $J=10,3$  Гц, 3H), 2,44-2,33 (м, 4H), 2,21 (дк,  $J=13,4, 6,9$  Гц, 1H).

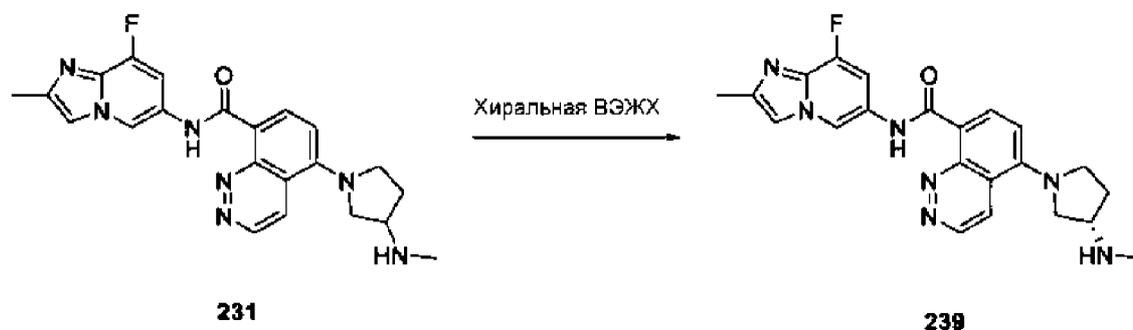
### Пример 133. Синтез соединения 238



35 мг N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил) циннолин-8-карбоксамид отделяли в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IG, 3\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех: ДХМ=1: 1--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH (0,1% IPAmine)-ВЭЖХ; скорость потока: 35 мл/мин; Градиент: 50% В-50% В за 50 мин; длина волны: 220/254 нм; RT1(мин): 33; RT2(мин): 41; растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; объем введения: 1,5 мл; количество пробегов: 7) с получением

(R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циннолин-8-карбоксамид (10 мг, 28,57%) в виде коричневого твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 420 [M+H]<sup>+</sup> время удерживания: 4,371 **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H), 9,35 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,69 (к,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,51 (дд,  $J=10,3, 4,0$  Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт,  $J=12,6, 6,3$  Гц, 1H), 1,91 (дт,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).

### Пример 134. Синтез соединения 239

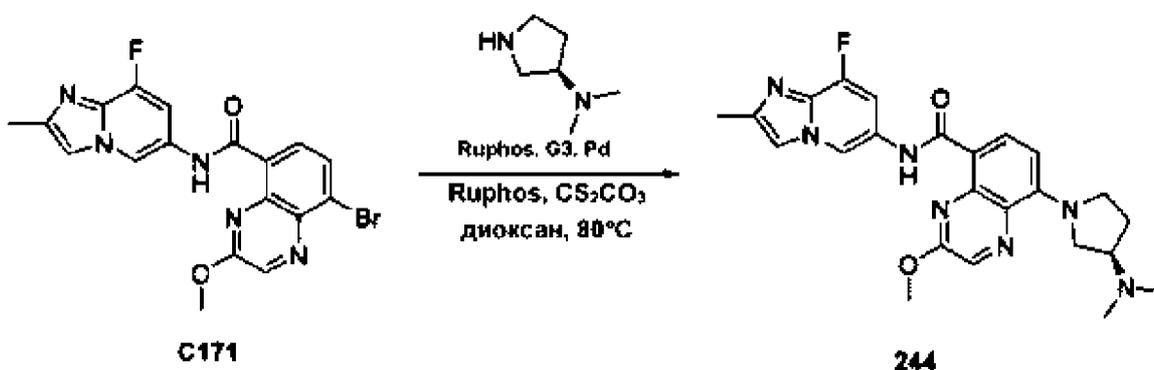


35 мг N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил) циннолин-8-карбоксамид разделяли в следующих условиях (колонка: CHIRALPAK IG, 3\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех: ДХМ=1: 1--

ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH(0,1% IPAmine)-ВЭЖХ; скорость потока: 35 мл/мин; градиент: 50% В - 50% В за 50 мин; длина волны: 220/254 нм; RT1(мин): 33; RT2(мин): 41; растворитель образца: EtOH--ВЭЖХ; вводимый объем: 1,5 мл; количество пробегов: 7) с получением (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циннолин-8-карбоксамида (10 мг, 28,57) в виде твердого вещества.

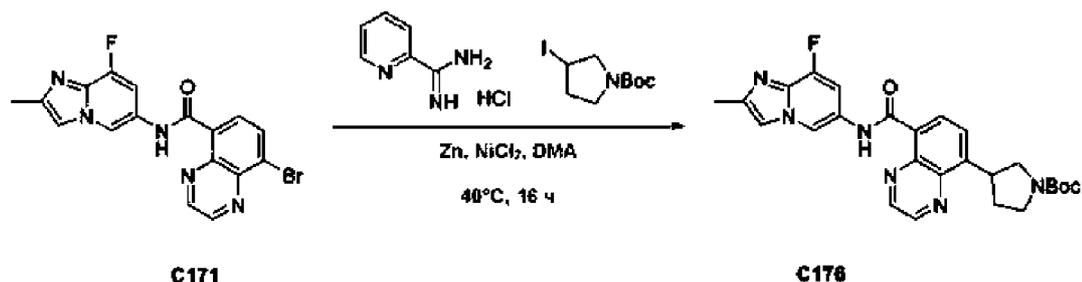
**ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 420  $[M+H]^+$  время удерживания: 4,998  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H), 9,35 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 9,20 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,64 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,34 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,69 (к,  $J=8,4, 7,5$  Гц, 1H), 3,51 (дд,  $J=10,3, 4,0$  Гц, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12 (дт,  $J=12,6, 6,3$  Гц, 1H), 1,91 (дт,  $J=11,8, 6,0$  Гц, 1H).

### Пример 135. Синтез соединения 244



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (90 мг, 0,209 ммоль, 1 экв.) и (3R)-N, N-диметилпирролидин-3-амина (31,05 мг, 0,272 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли  $CS_2CO_3$  (204,47 мг, 0,627 ммоль, 3 экв.), RuPhos (19,52 мг, 0,042 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (17,50 мг, 0,021 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали всю ночь при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью ДХМ/MeOH (20:1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 1, Градиент 14) с получением 8-[(3R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксихиноксалин-5-карбоксамида (9,5 мг, 10%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 464 $[M+H]^+$   $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,64 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 6,52-6,43 (м, 2H), 4,04 (с, 3H), 3,89-3,75 (м, 2H), 3,64-3,52 (м, 1H), 2,82 (к,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,37 (д,  $J=7,9$  Гц, 9H), 2,24 (дт,  $J=12,4, 6,5$  Гц, 1H), 1,84 (р,  $J=10,6$  Гц, 1H).

### Пример 136. Синтез соединения 246

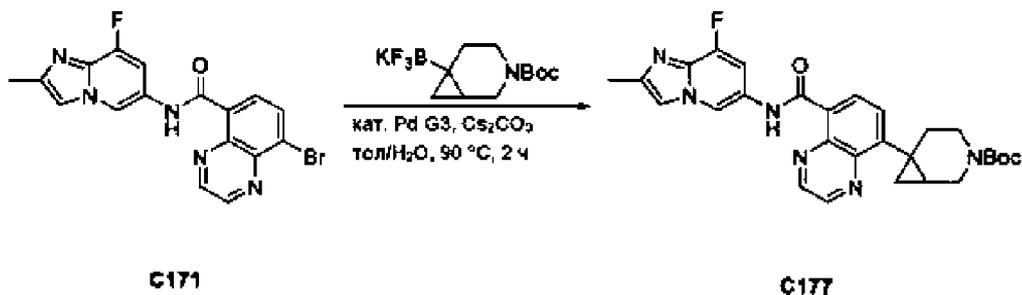


К перемешиваемой смеси трет-бутил 3-йодопирролидин-1-карбоксилата (1299,2 мг, 4,372 ммоль, 3,5 экв.) в ДМА (5 мл) порциями добавляли NiCl<sub>2</sub> (161,9 мг, 1,249 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин-2-карбоксимидамид (30,3 мг, 0,250 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли Zn (245,1 мг, 3,747 ммоль, 3,0 экв.) и 8-бром-N-{{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (500 мг, 1,249 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 16 ч при 40 °С. Полученную смесь разбавляли водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10:1) с получением трет-бутил 3-[8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пирролидине-1-карбоксилата (120 мг, 4,50%) в виде твердого вещества.

**ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 491 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 137. Синтез соединения 248

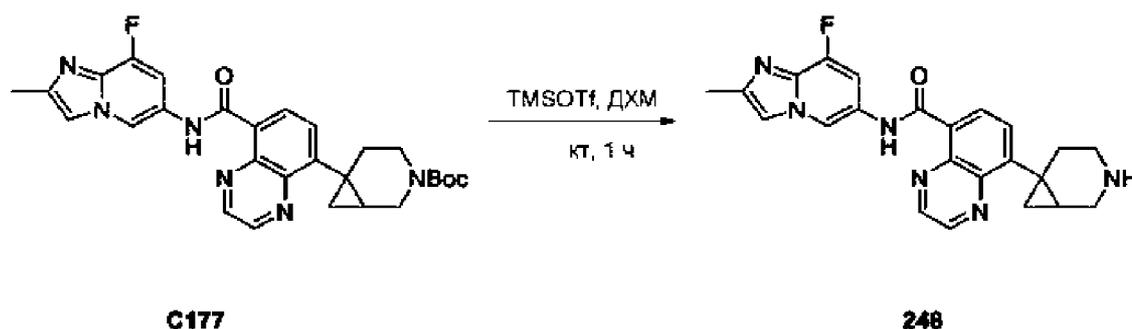
*Синтез промежуточного соединения C177*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (80 мг, 0,200 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 6-(трифторлямбда4-боранил)-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилат калия (66,7 мг, 0,220 ммоль, 1,1 экв.) в толуоле (3 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97,7 мг, 0,300 ммоль, 1,5 экв.) и катализатор Pd G3 (14,6 мг, 0,020 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90°C в атмосфере

азота. Полученную смесь разводили водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью EA с получением трет-бутил 6-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (90 мг, 87%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*):516 [M+H]<sup>+</sup>

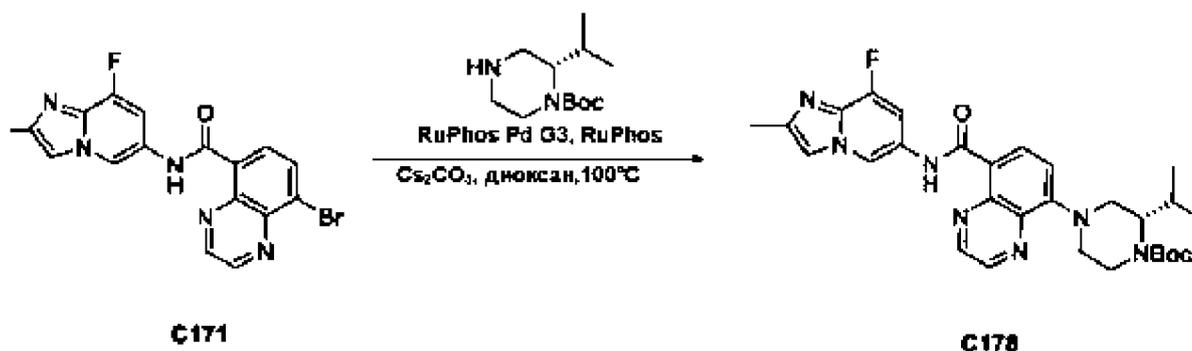
*Синтез соединения 248*



К перемешиваемой смеси трет-бутил 6-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3-азабицикло[4,1,0]гептан-3-карбоксилата (70 мг, 0,136 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли TMSOTf (120,5 мг, 0,544 ммоль, 4 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 13, Градиент 1) с получением 8-{3-азабицикло[4,1,0]гептан-6-ил}-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида 2,2,2-трифторацетат (35,7 мг, 63,26%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*):416 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,98 (с, 1H), 9,42 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,19 (дд, *J*=15,4, 1,8 Гц, 2H), 8,69-8,59 (м, 1H), 8,54-8,53 (м, 1H), 8,41 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 8,10 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,97 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=12,1 Гц, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,36 (д, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 4H), 2,14 (дт, *J*=14,0, 6,0 Гц, 1H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,32 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 1,26 (дд, *J*=9,3, 5,5 Гц, 1H).

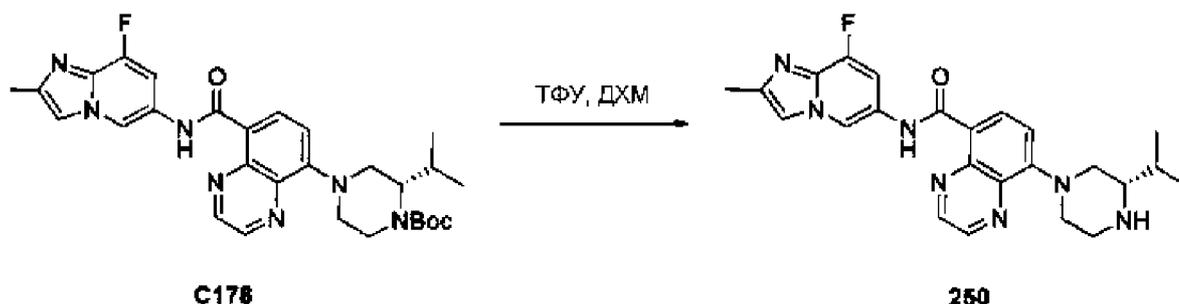
**Пример 138. Синтез соединения 250**

*Синтез промежуточного соединения C178*



К перемешиваемому раствору 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (150 мг, 0,375 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил (2S)-2-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (129 мг, 0,563 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (244,24 мг, 0,750 ммоль, 2 экв.), RuPhos (35 мг, 0,075 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (4 мг, 0,004 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:10) с получением трет-бутил (2S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 49%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез соединения 250*

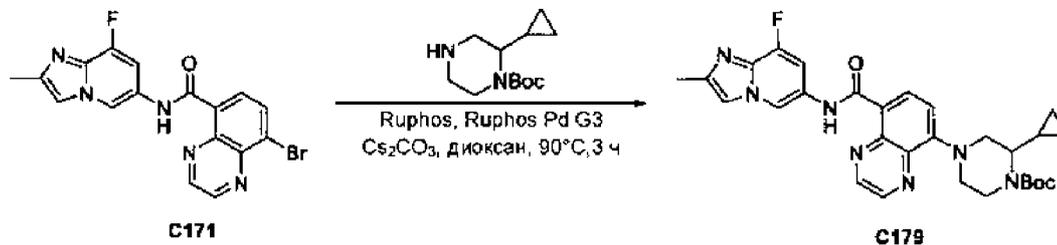


Раствор трет-бутил (2S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2-изопропилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,183 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8 с помощью 7 М NH<sub>3</sub>(г) в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 4, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-8-[(3S)-3-изопропилпиперазин-1-ил]хиноксалин-5-карбоксамид (30 мг, 37%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 448 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H **ЯМР** (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,41 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,52 (д,

$J=8,5$  Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,45 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,98 (с, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,66 (с, 1H), 0,98 (т,  $J=6,8$  Гц, 6H).

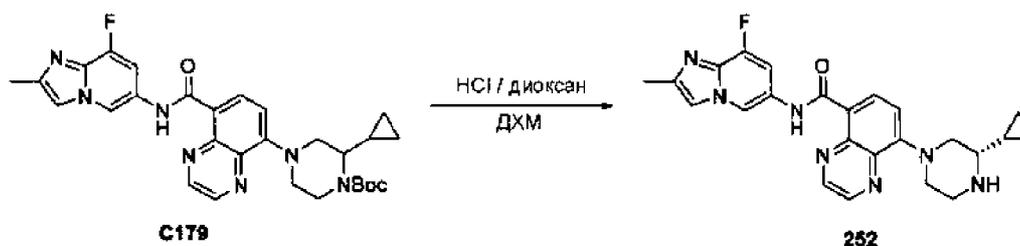
### Пример 139. Синтез соединения 252

*Синтез промежуточного соединения C179*



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (130 мг, 0,325 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилата (110,2 мг, 0,488 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (317,5 мг, 0,975 ммоль, 3,0 экв.), RuPhos (30,3 мг, 0,065 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (27,2 мг, 0,033 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением трет-бутил 2-циклопропил-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (108 мг, 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 546 [M+H]<sup>+</sup>

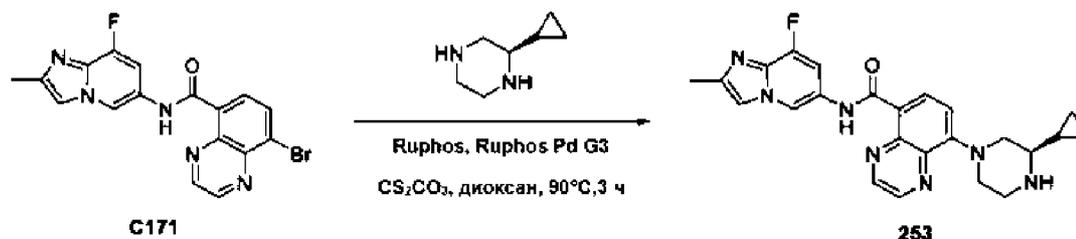
*Синтез соединения 252*



Раствор трет-бутил 2-циклопропил-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]пиперазин-1-карбоксилата (103 мг, 0,189 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,8 мл) обрабатывали с помощью HCl(газ) в 1,4-диоксане (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали до pH=7 с помощью водного  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (20/1). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток (80 мг) очищали методом препаративной хиральной ВЭЖХ (Условие 3, Градиент 1) с получением 8-[(3S)-3-циклопропилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (14 мг, 23%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,

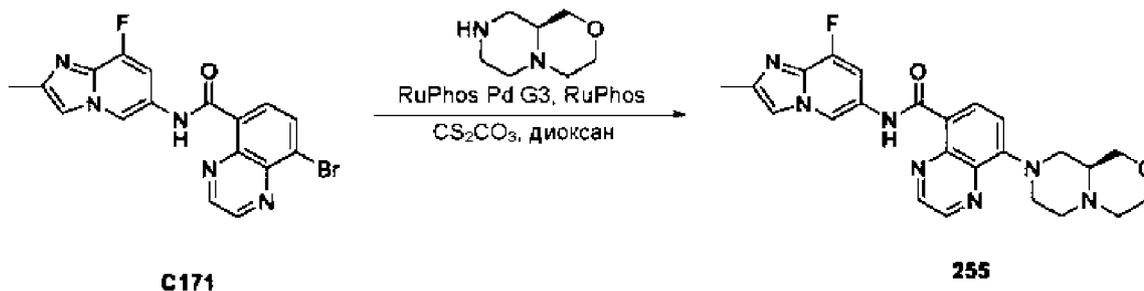
$m/z$ ): 446  $[M+H]^+$  **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,42 (с, 1H), 9,28 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 9,12 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,03 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J=12,4, 1,7$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=9,9$  Гц, 2H), 3,10-2,92 (м, 3H), 2,86 (т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 0,87-0,73 (м, 1H), 0,44 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 0,38-0,24 (м, 2H).

#### Пример 140. Синтез соединения 253



К перемешиваемой смеси 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (100 мг, 0,250 ммоль, 1,0 экв.) и (2R)-2-циклопропилпиперазина (47,3 мг, 0,375 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (1 мл) добавляли  $CS_2CO_3$  (244,2 мг, 0,750 ммоль, 3 экв.), RuPhos (23,3 мг, 0,050 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (20,9 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл), и экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (20/1) (3 мл). Органический слой сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 1, Градиент 24) с получением 8-[(3R)-3-циклопропилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамид (16,5 мг, 15,27%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 446  $[M+H]^+$  **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,43 (с, 1H), 9,28 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,12 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,03 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J=12,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,06 (д,  $J=9,7$  Гц, 2H), 2,97 (тд,  $J=20,6, 18,8, 9,5$  Гц, 3H), 2,84 (т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 0,89-0,73 (м, 1H), 0,43 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 0,37-0,25 (м, 2H).

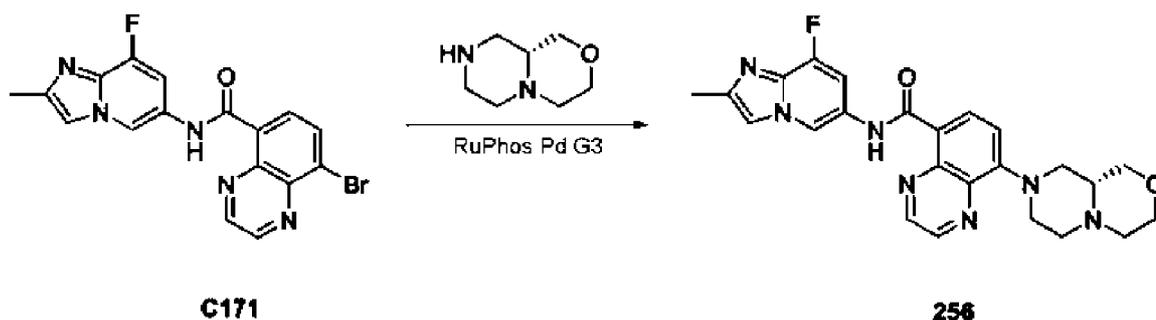
#### Пример 141. Синтез соединения 255



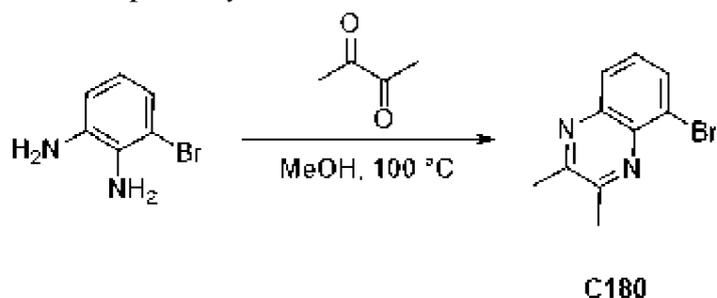
К перемешиваемому раствору 8-бром-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-

ил)хиноксалин-5-карбоксамид (140 мг, 0,351 ммоль, 1 экв.) и (S)-октагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазина (100 мг, 0,702 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (229 мг, 0,702 ммоль, 2 экв.), RuPhos (33 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (29 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 3) с получением (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-(гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (11 мг, 6,8%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 462 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,37 (с, 1H), 9,27 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 9,13 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 9,04 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 8,51 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,92 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,34 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,21 (д, *J*=11,8 Гц, 1H), 3,91 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,77 (дд, *J*=17,0, 10,6 Гц, 2H), 3,58 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,16 (дт, *J*=23,5, 10,9 Гц, 2H), 2,86 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,70 (т, *J*=11,1 Гц, 2H), 2,45 (с, 1H), 2,35 (с, 5H).

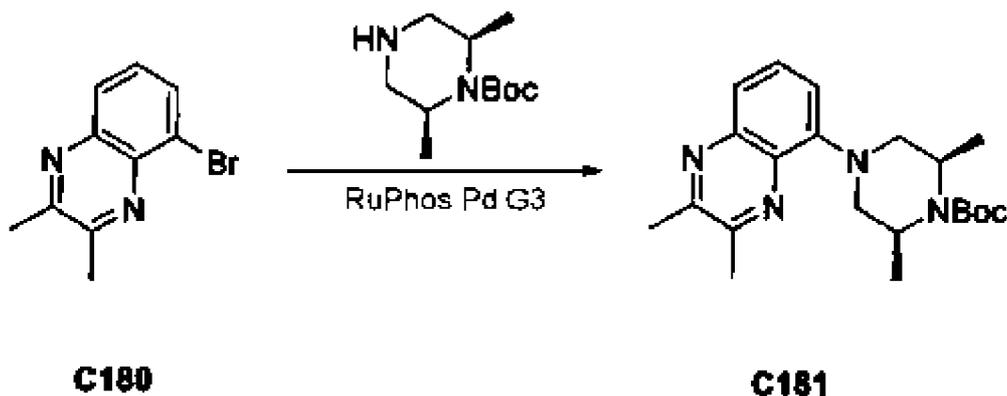
#### Пример 142. Синтез соединения 256



К перемешиваемому раствору 8-бром-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (150 мг, 0,375 ммоль, 1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (366 мг, 1,125 ммоль, 3 экв.) и (R)-октагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазина (79 мг, 0,563 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли RuPhos (34 мг, 0,075 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (30 мг, 0,036 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 1) с получением (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-8-(гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (60 мг, 35%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 462 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,37 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,45 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 7,34 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 4,22 (д, *J*=11,8 Гц, 1H), 3,92 (д, *J*=11,7 Гц, 1H), 3,81 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 3,75 (д, *J*=10,7 Гц, 1H), 3,58 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,17 (дт, *J*=32,3, 11,0 Гц, 1H), 2,91 (т, *J*=11,1 Гц, 1H), 2,87 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 2,70 (т, *J*=11,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (д, *J*=11,1 Гц, 1H).

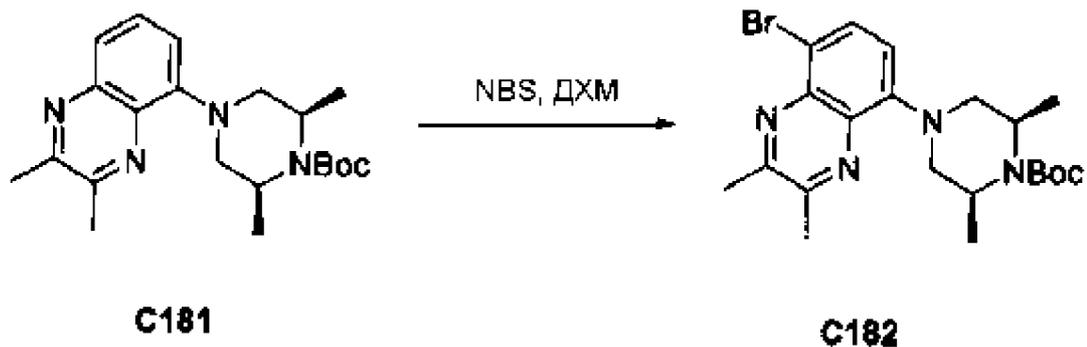
**Пример 143. Синтез соединения 318***Синтез промежуточного соединения C180*

Раствор 3-бромбензол-1,2-диамина (20 г, 106,929 ммоль, 1 экв.) и диацетила (11,05 г, 128,315 ммоль, 1,2 экв.) в уксусной кислоте (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (2×50 мл), сушили с получением 5-бром-2,3-диметилхиноксалина (15 г, 59%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 237 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C181*

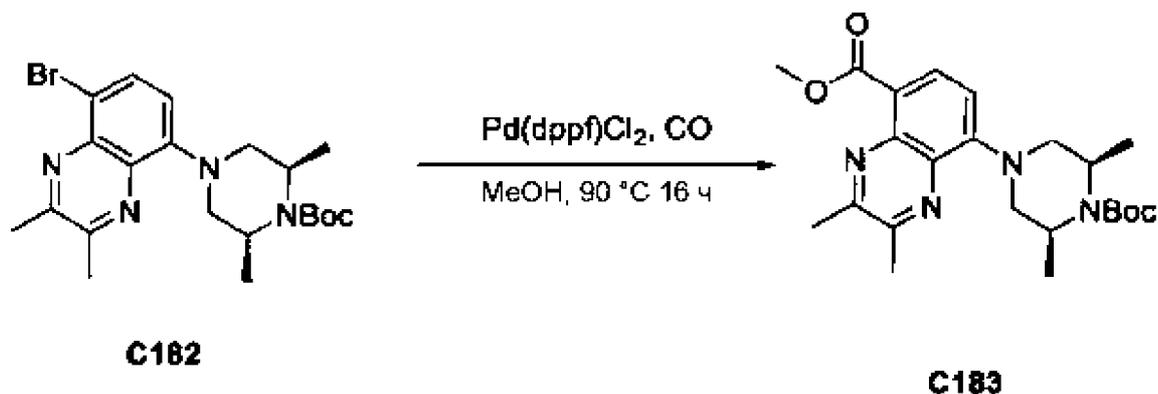
К раствору 5-бром-2,3-диметилхиноксалина (2,0 г, 8,435 ммоль, 1 экв.) и цис-трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,71 г, 12,652 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли карбонат цезия (5,50 г, 16,870 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (0,39 г, 0,844 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (0,71 г, 0,844 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 90°С в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE: EA (1:1) с получением цистрет-бутил (2R,6S)-4-(2,3-диметилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 58%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 371 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C182*



К перемешиваемому раствору цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(2,3-диметилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 3,239 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) порциями добавляли NBS (0,58 г, 3,271 ммоль, 1,01 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-2,3-диметилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,9 г, 62%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 451 [M+H]<sup>+</sup>

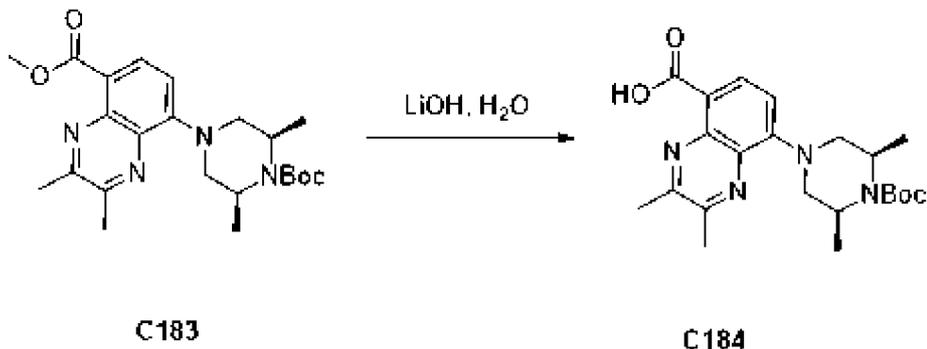
*Синтез промежуточного соединения C183*



К раствору цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-2,3-диметилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 1,780 ммоль, 1 экв.) и TEA (1,08 г, 10,680 ммоль, 6 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,13 г, 0,178 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Смесь продували азотом в течение 1 мин и затем повышали давление до 20 атм. монооксидом углерода при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с

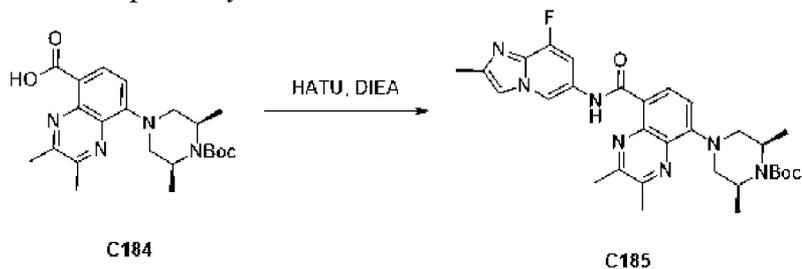
получением *цис*-метил 8-[(3*R*,5*S*)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоксилата (0,55 г, 72%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 429 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C184*



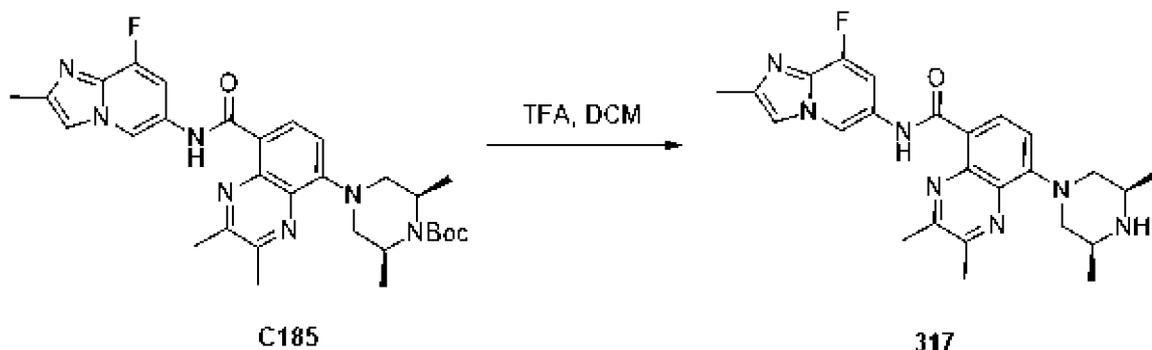
К перемешиваемому раствору метил *цис*-8-[(3*R*,5*S*)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоксилата (600 мг, 1,400 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл), метаноле (3 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид лития (268 мг, 11,200 ммоль, 8 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH 6 с помощью 1 н. водн. HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (1×10 мл), сушили с получением *цис*-8-[(3*R*,5*S*)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (480 мг, 83%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 415 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C185*



К перемешиваемому раствору *цис*-8-[(3*R*,5*S*)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,483 ммоль, 1 экв.) и DIEA (124,72 мг, 0,966 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (220,16 мг, 0,580 ммоль, 1,2 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин дигидрохлорид (137,85 мг, 0,580 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (2×10 мл), сушили с получением *цис*-трет-бутил (2*R*,6*S*)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-2,3-диметилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (226 мг, 83%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 562 [M+H]<sup>+</sup>

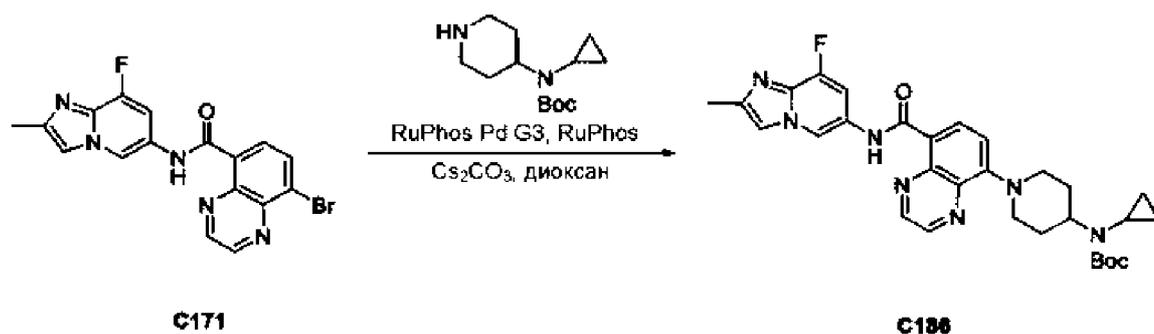
## Синтез соединения 318



Раствор *цис*-трет-бутил (2*R*,6*S*)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил}карбамоил)-2,3-диметилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,356 ммоль, 1 экв.) и ТФУ (406,02 мг, 3,560 ммоль, 10 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 1) с получением *цис*-8-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-*N*-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил}-2,3-диметилхиноксалин-5-карбоксамида (35 мг, 21,30%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 462 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,72 (с, 1H), 9,20 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,42 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,90 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J*=12,3, 1,7 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 4,10 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,56 (д, *J*=10,9 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,07 (д, *J*=6,2 Гц, 6H).

## Пример 144. Синтез соединения 258

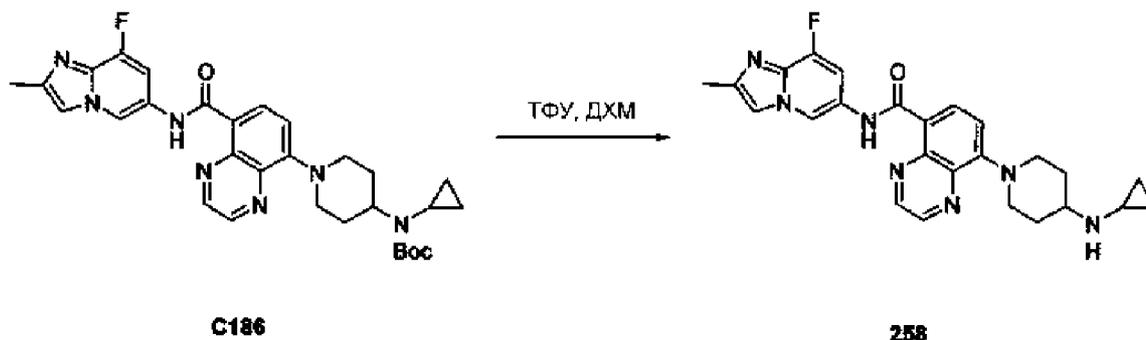
## Синтез промежуточного соединения C186



К перемешиваемому раствору 8-бром-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (140 мг, 0,351 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил циклопропил(пиперидин-4-ил)карбамата (168 мг, 0,701 ммоль, 2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (229 мг, 0,701 ммоль, 2 экв.), RuPhos (33 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (29 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной

хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:10) с получением трет-бутил циклопропил(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)хиноксалин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 51%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 560 [M+H]<sup>+</sup>

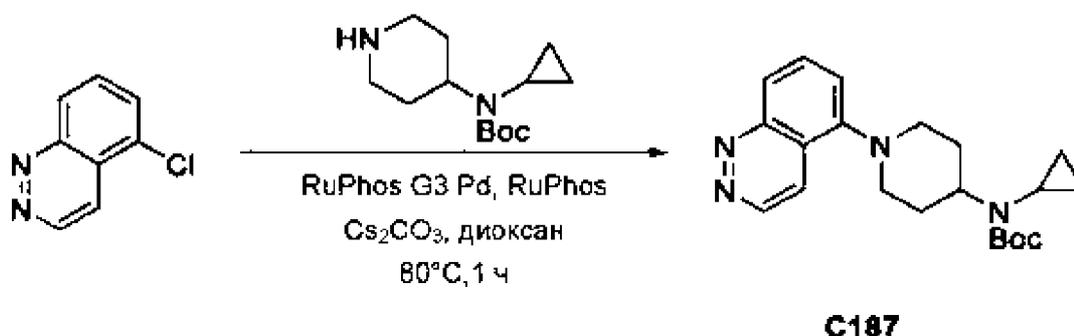
*Синтез соединения 258*



Раствор трет-бутил циклопропил(1-(8-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)хиноксалин-5-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,179 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 8 с помощью 7М NH<sub>3</sub>(г) в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 1) с получением 8-(4-(циклопропиламино)пиперидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамид (40 мг, 49%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 460 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,42 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,51 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,46 (д, *J*=12,3 Гц, 1H), 7,33 (д, *J*=8,9 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,11 (т, *J*=13,2 Гц, 2H), 2,75 (с, 1H) 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,02 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,57 (д, *J*=11,8 Гц, 2H), 0,40 (с, 2H), 0,25 (с, 2H).

**Пример 145. Синтез соединения 259**

*Синтез промежуточного соединения C187*

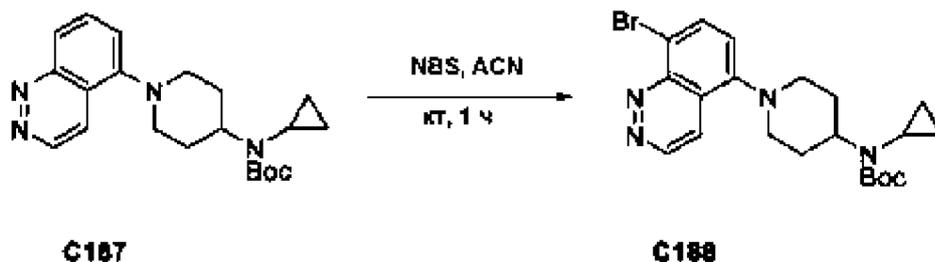


К раствору 5-хлорциннолина (500 мг, 3,038 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли трет-бутил N-циклопропил-N-(пиперидин-4-ил) карбамат (1095,21 мг, 4,557

ммоль, 1,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2474,4 мг, 7,595 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (283,5 мг, 0,608 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (254,0 мг, 0,304 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (40%) с получением трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-циклопропилкарбамата (1,1 г, 98%) в виде масла.

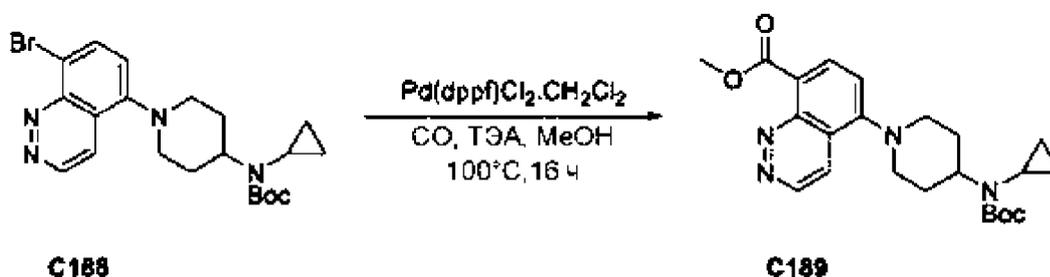
**ЖХМС (ИЭР, m/z):** 369 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C188*



К раствору трет-бутил N-[1-(циннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-циклопропилкарбамата (650 мг, 1,764 ммоль, 1 экв.) в MeCN (7 мл) добавляли NBS (313,97 мг, 1,764 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре с получением коричневого раствора. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (60 мл), солевым раствором (60 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1/2) с получением трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-циклопропилкарбамата (450 мг, 57%) в виде масла. **ЖХМС (ИЭР, m/z):** 447 [M+H]<sup>+</sup>

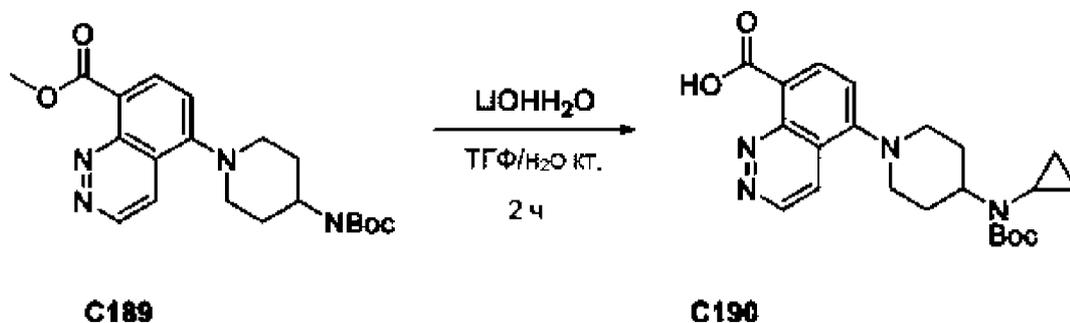
*Синтез промежуточного соединения C189*



К раствору трет-бутил N-[1-(8-бромциннолин-5-ил) пиперидин-4-ил]-N-циклопропилкарбамата (450 мг, 1,006 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли ТЕА (508,9 мг, 5,030 ммоль, 5 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (73,6 мг, 0,101 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере СО. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на

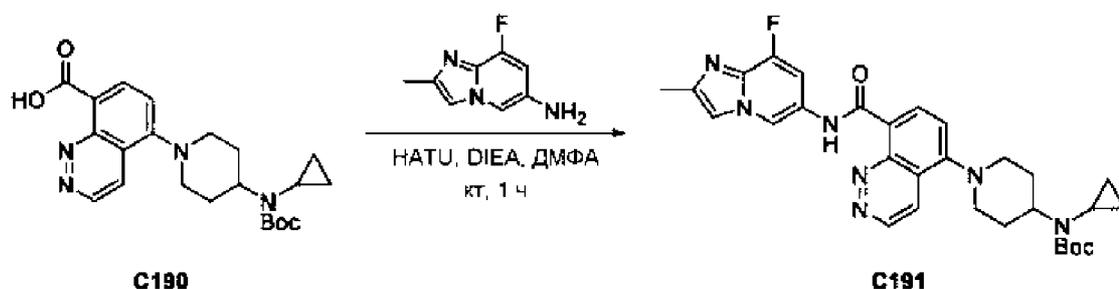
силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1/2) с получением метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил)амино] пиперидин-1-ил} циннолин-8-карбоксилата (430 мг, 98%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 427 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C190*



К раствору метил 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил)амино] пиперидин-1-ил} циннолин-8-карбоксилата (430 мг, 1,008 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл)/Н<sub>2</sub>О (1 мл) добавляли LiOH·Н<sub>2</sub>О (126,9 мг, 3,024 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь подкисляли до pH 5-6 с помощью 1 н. HCl. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил)амино] пиперидин-1-ил} циннолин-8-карбоновой кислоты (420 мг, 99%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 413 [M+H]<sup>+</sup>

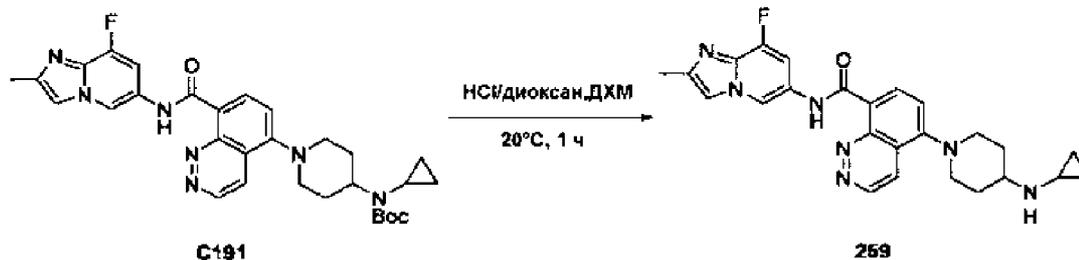
*Синтез промежуточного соединения C191*



К смеси 5-{4-[(трет-бутоксикарбонил) (циклопропил)амино] пиперидин-1-ил} циннолин-8-карбоновой кислоты (100 мг, 0,242 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-амин (60,0 мг, 0,363 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (94,0 мг, 0,726 ммоль, 3 экв.) и HATU (138,2 мг, 0,363 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляли 20 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой (60 мл), солевым раствором (60 мл) и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1/5) с получением трет-бутил N-циклопропил-N-{1-[8-((8-фтор-2-

метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} карбамоил) циннолин-5-ил] пиперидин-4-ил} карбамата (60 мл, 44%) в виде масла. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 560  $[M+H]^+$

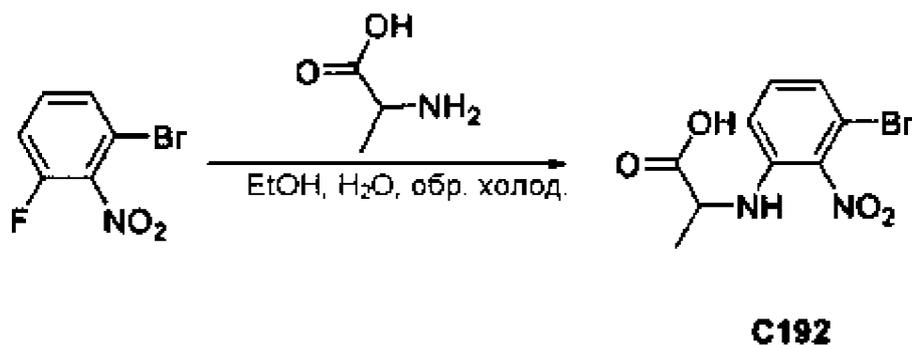
*Синтез соединения 259*



К смеси трет-бутил N-циклопропил-N-{1-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} карбамоил) циннолин-5-ил] пиперидин-4-ил} карбамата (50 мг, 0,089 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (0,5 мл, 4M). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 11, Градиент 1) с получением 5-[4-(циклопропиламино) пиперидин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} циннолин-8-карбоксамида (15 мг, 37%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 460  $[M+H]^+$  **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,16 (с, 1H), 9,51 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 9,23 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J=12,4, 1,7$  Гц, 1H), 3,46 (д,  $J=12,1$  Гц, 2H), 2,94 (т,  $J=11,1$  Гц, 2H), 2,78 (дт,  $J=9,8, 5,5$  Гц, 1H), 2,36-2,35 (м, 3H), 2,14 (дк,  $J=6,5, 3,3$  Гц, 1H), 2,07 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,66 (к,  $J=10,9, 10,5$  Гц, 2H), 0,41 (тд,  $J=6,4, 4,1$  Гц, 2H), 0,30-0,22 (м, 2H).

**Пример 146. Синтез соединения 260**

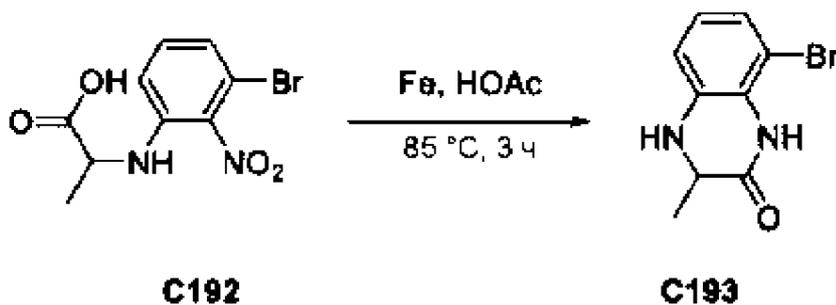
*Синтез промежуточного соединения C192*



К перемешиваемому раствору 1-бром-3-фтор-2-нитробензола (20 г, 90,910 ммоль, 1 экв.) и аланина (24,3 г, 272,730 ммоль, 3 экв.) в EtOH (90 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88,8 г, 272,730 ммоль, 3экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 70 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь подкисляли до pH 3 с помощью конц. HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×30 мл) с получением 2-[(3-бром-2-нитрофенил)амино]пропановой кислоты (12 г, 46%) в виде твердого вещества. **ЖХМС**

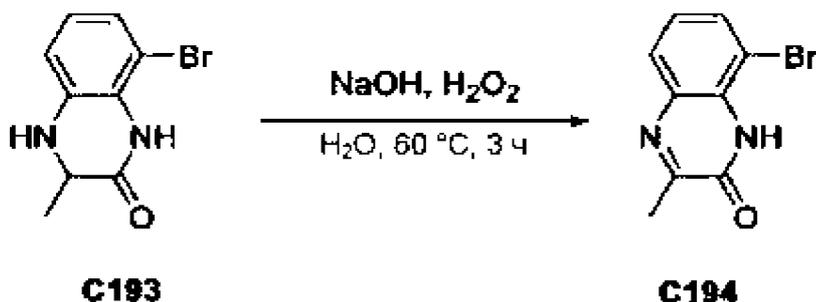
(ИЭР,  $m/z$ ): 289  $[M+H]^+$

*Синтез промежуточного соединения C193*



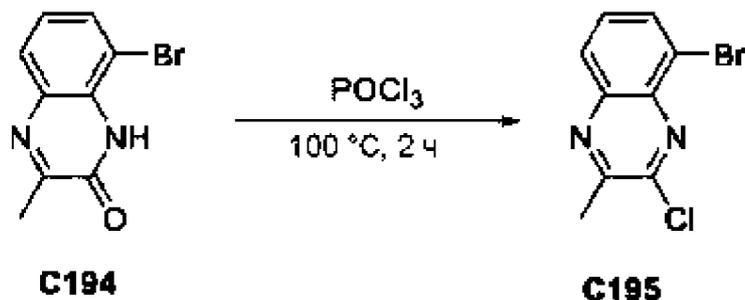
Раствор 2-[(3-бром-2-нитрофенил)амино]пропановой кислоты (12 г, 41,510 ммоль, 1 экв.) и Fe (9,3 г, 166,040 ммоль, 4 экв.) в HOAc (50 мл) перемешивали в течение 3 ч при 85°C. Полученную смесь фильтровали; фильтрационный осадок промывали ДХМ (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением 8-бром-3-метил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (6,5 г, 65%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 241  $[M+H]^+$

*Синтез промежуточного соединения C194*



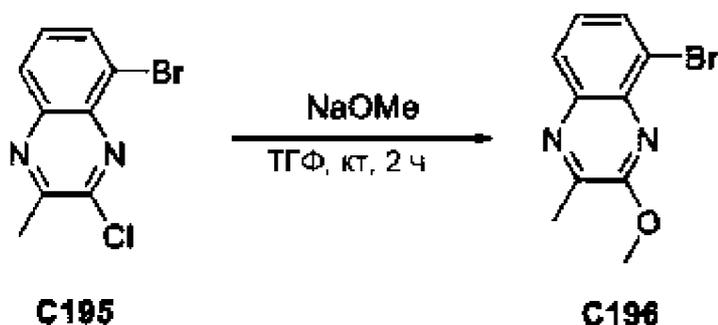
К раствору 8-бром-3-метил-3,4-дигидро-1H-хиноксалин-2-она (6,5 г, 26,961 ммоль, 1 экв.) в 5% водн. NaOH (70 мл) по каплям добавляли 30% водн. пероксид водорода (70 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали. Полученную смесь подкисляли до pH 3 с помощью конц. HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×50 мл) с получением 8-бром-3-метил-1H-хиноксалин-2-она (4,8 г, 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 239  $[M+H]^+$

*Синтез промежуточного соединения C195*



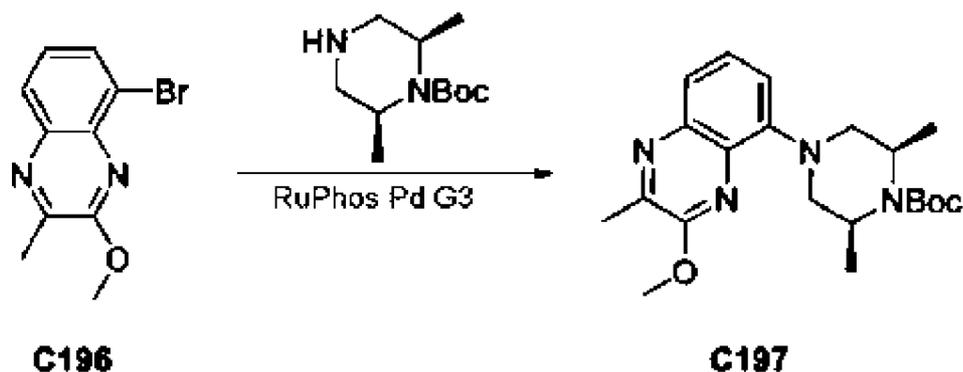
Раствор 8-бром-3-метил-1Н-хиноксалин-2-она (6 г, 25,097 ммоль, 1 экв.) в оксихлориде фосфора (50 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда (100 мл) при 0°C. Смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (водн.). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10:1) с получением 5-бром-3-хлор-2-метилхиноксалина (4 г, 62%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 258 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C196*



Раствор 5-бром-3-хлор-2-метилхиноксалина (3,0 г, 11,650 ммоль, 1 экв.) и метоксида натрия (1,3 г, 23,300 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл) с получением 5-бром-3-метокси-2-метилхиноксалина (1,8 г, 61%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 253 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C197*



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-метокси-2-метилхиноксалина (1,8 г, 7,112 ммоль, 1 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,9 г, 21,336 ммоль, 3 экв.) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (3,1 г, 14,224 ммоль, 2 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли RuPhos (0,66 г, 1,422 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (0,59 г, 0,711 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (12:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(3-метокси-2-метилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 55%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 387 [M+H]<sup>+</sup>

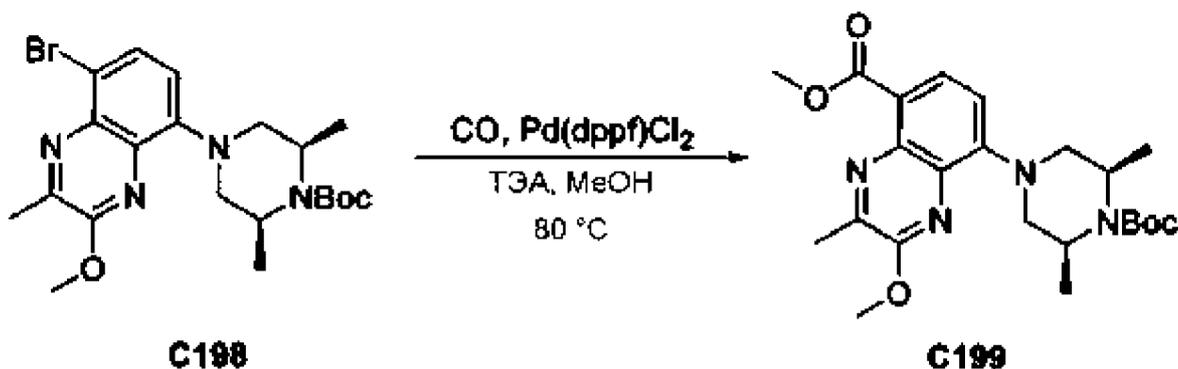
*Синтез промежуточного соединения C198*



К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-(3-метокси-2-метилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,881 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) порциями добавляли NBS (0,69 г, 3,881 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды (80 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-метокси-2-

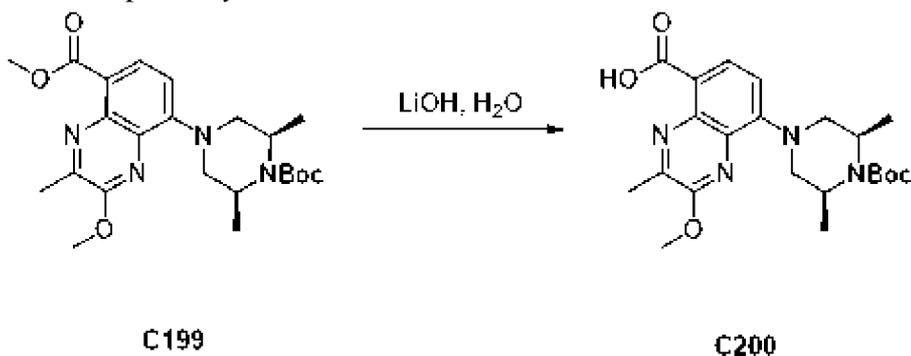
метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 83%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 467 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C199*

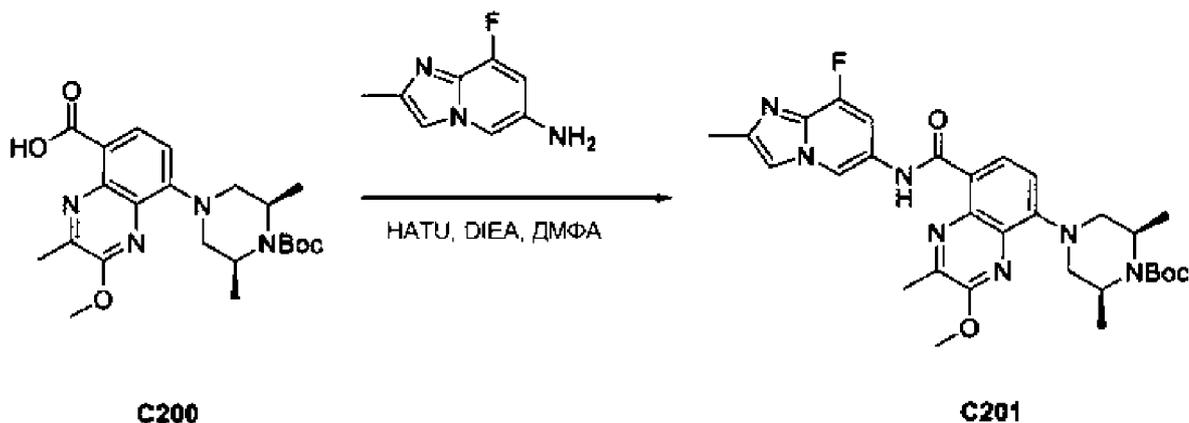


К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-метокси-2-метилхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,223 ммоль, 1 экв.) и TEA (1,63 г, 16,115 ммоль, 5 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,24 г, 0,322 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Смесь продували азотом в течение 1 мин и затем повышали давление до 20 атм. монооксидом углерода при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (100:1) с получением метил 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метокси-3-метилхиноксалин-5-карбоксилата (1,1 г, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 445 [M+H]<sup>+</sup>

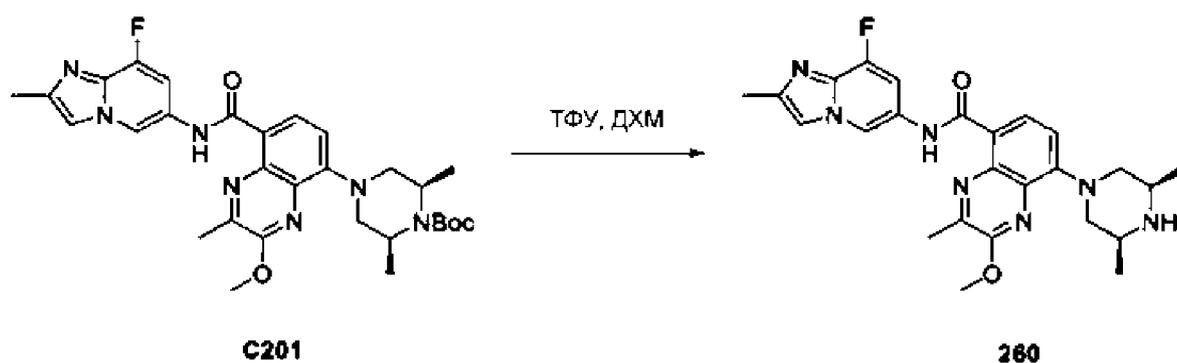
*Синтез промежуточного соединения C200*



Раствор метил 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метокси-3-метилхиноксалин-5-карбоксилата (250 мг, 0,562 ммоль, 1 экв.) и LiOH (67 мг, 2,810 ммоль, 5 экв.) в MeOH (4 мл), ТГФ (4 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH 4 с помощью водн.HCl (1 моль/л). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл) с получением 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метокси-3-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 83%) в виде твердого вещества. ЖХМС

(ИЭР,  $m/z$ ): 431  $[M+H]^+$ *Синтез промежуточного соединения C201*

К перемешиваемому раствору 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метокси-3-метилхиноксалин-5-карбоновой кислоты (400 мг, 0,929 ммоль, 1 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин гидрохлорида (280 мг, 1,393 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (529 мг, 1,393 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (360 мг, 2,787 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×10 мл) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)-3-метокси-2-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата в виде твердого вещества.

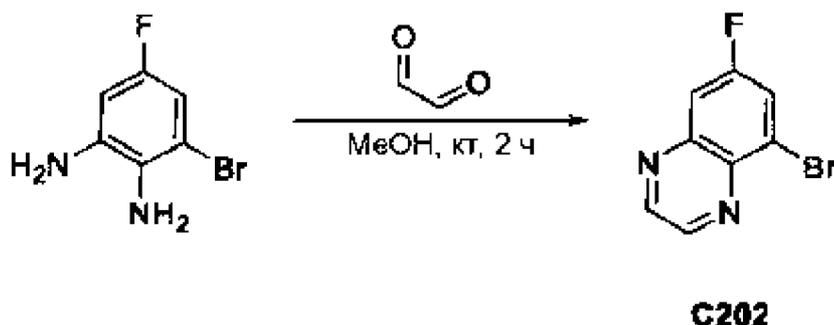
ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 578  $[M+H]^+$ *Синтез соединения 260*

Раствор трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} карбамоил)-3-метокси-2-метилхиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,208 ммоль, 1 экв.) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в ДХМ (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 6, Градиент 1) с получением соли 8-((3R,5S)-3,5-

диметилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-метокси-3-метилхиноксалин-5-карбоксамида и 2,2,2-трифторацетата (20 мг, 16,26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 478 [M+H]<sup>+</sup> **Н ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,41 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,48 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 2,91 (т,  $J=12,1$  Гц, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,32 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

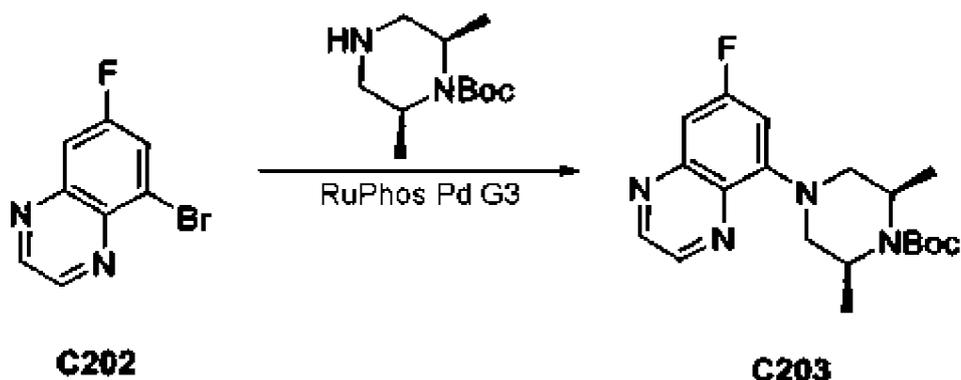
#### Пример 147. Синтез соединения 261

*Синтез промежуточного соединения C202*



Раствор 3-бром-5-фторбензол-1,2-диамина (2 г, 9,755 ммоль, 1 экв.) и глиоксаля (1,13 г, 19,510 ммоль, 2 экв.) в метаноле (30 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с помощью ЕА (30 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-7-фторхиноксалина (1,8 г, 81%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 227 [M+H]<sup>+</sup>

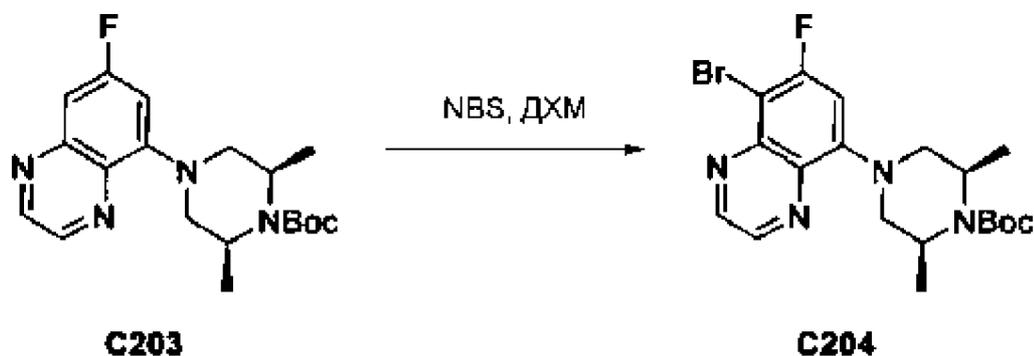
*Синтез промежуточного соединения C203*



К раствору 5-бром-7-фторхиноксалина (800 мг, 3,524 ммоль, 1 экв.), цис-трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (906 мг, 4,229 ммоль, 1,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2296 мг, 7,048 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли RuPhos (164,43 мг, 0,352 ммоль, 0,1 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (294 мг, 0,352 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при 90°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (1:1) с получением трет-

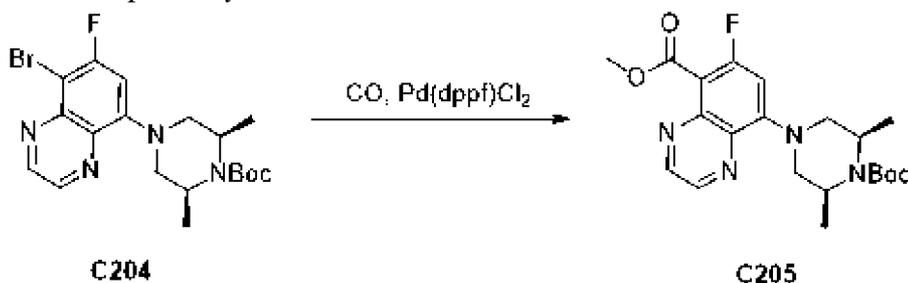
бутил (2R,6S)-4-(7-фторхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 47%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 361 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C204*



К перемешиваемому раствору цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(7-фторхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,387 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) порциями добавляли NBS (246 мг, 1,387 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (3:1) с получением цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-7-фторхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (490 мг, 80%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 441 [M+H]<sup>+</sup>

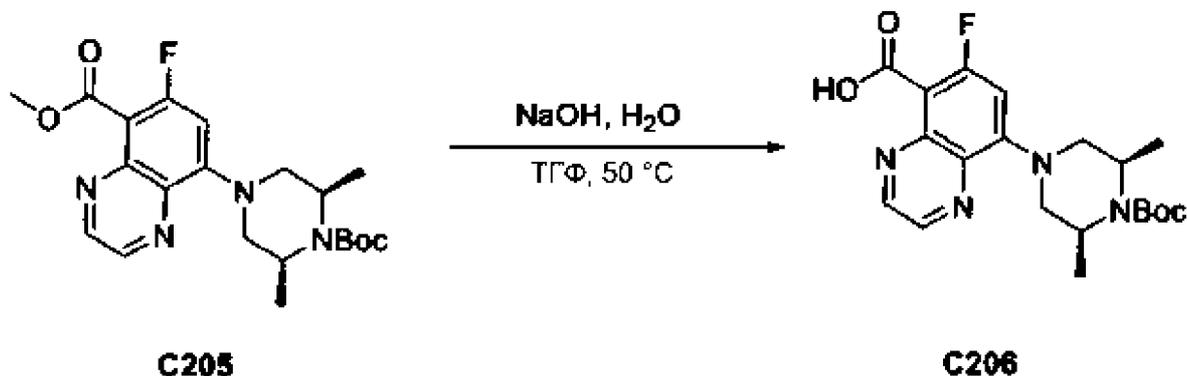
*Синтез промежуточного соединения C205*



К раствору цис-трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-7-фторхиноксалин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,910 ммоль, 1 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли ТЕА (460 мг, 4,550 ммоль, 5 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (66 мг, 0,091 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Смесь продували азотом в течение 1 мин и затем повышали давление до 20 атм. монооксидом углерода при 100°С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (5:1) с получением цис-метил 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-

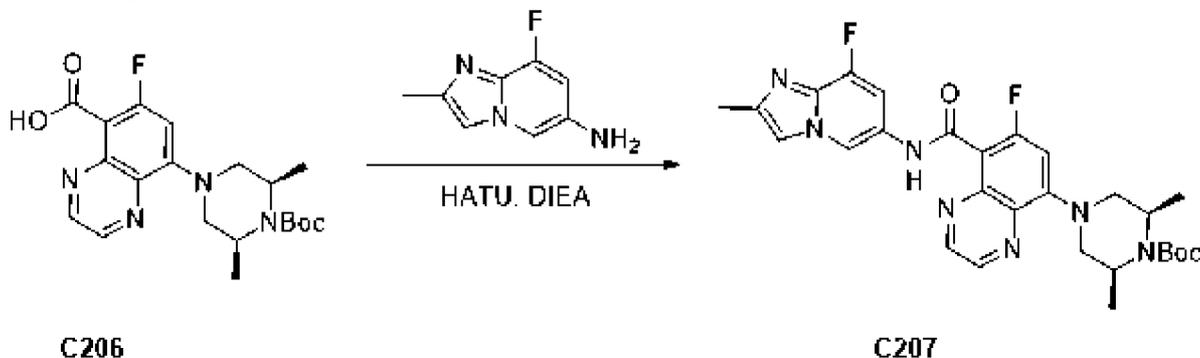
диметилпиперазин-1-ил]-6-фторхиноксалин-5-карбоксилата (320 мг, 84%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 419 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C206*



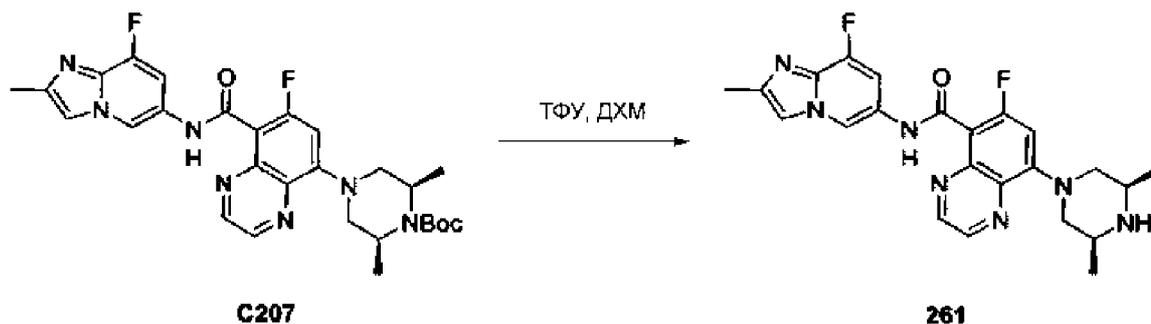
Смесь цис-метил 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-фторхиноксалин-5-карбоксилата (300 мг, 0,717 ммоль, 1 экв.) и NaOH (143,37 мг, 3,585 ммоль, 5 экв.) в H<sub>2</sub>O (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подкисляли до pH 6 с помощью 1 н. водн. HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3×20 мл), сушили с получением 8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-фторхиноксалин-5-карбоновой кислоты (210 мг, 72%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 405 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C207*



К раствору цис-8-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-фторхиноксалин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,495 ммоль, 1 экв.) и DIEA (127,83 мг, 0,990 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли HATU (225 мг, 0,594 ммоль, 1,2 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (98 мг, 0,594 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь гасили водой (20 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (2×10 мл), сушили с получением цис-трет-бутил (2R,6S)-4-[7-фтор-8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 552 [M+H]<sup>+</sup>

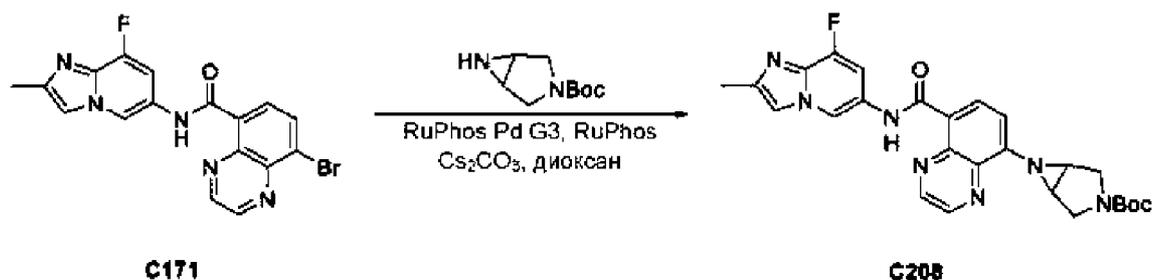
*Синтез соединения 261*



Раствор *цис*-трет-бутил (2*R*,6*S*)-4-[7-фтор-8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)хиноксалин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 0,326 ммоль, 1 экв.) и ТФУ (372,08 мг, 3,260 ммоль, 10 экв.) в ДХМ (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 1) с получением *цис*-8-[(3*R*,5*S*)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-6-фтор-*N*-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (50 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР, *m/z*): 452 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72 (с, 1H), 9,22 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 8,97 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,90 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 7,13 (д, *J*=12,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=12,4, 1,6 Гц, 1H), 4,00 (д, *J*=11,3 Гц, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,50 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,05 (д, *J*=6,2 Гц, 6H).

#### Пример 148. Синтез соединения 262

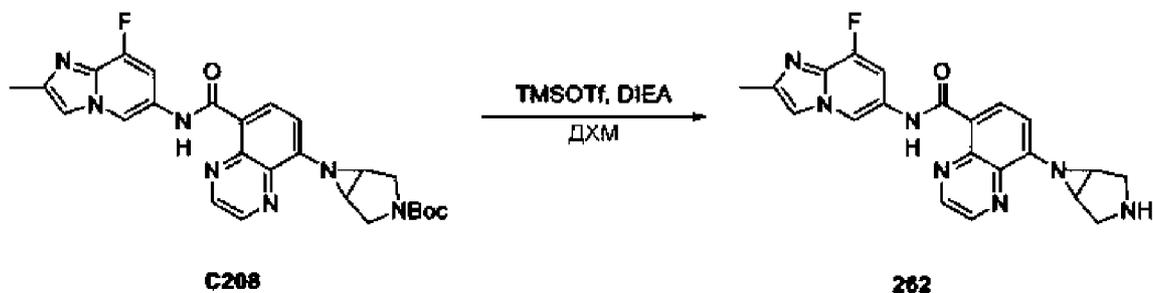
*Синтез промежуточного соединения C208*



К перемешиваемому раствору 8-бром-*N*-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (100 мг, 0,250 ммоль, 1 экв.) и трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (69 мг, 0,375 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163 мг, 0,5 ммоль, 2 экв.), RuPhos (23 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (21 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×7 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×4 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью РЕ/ЕА (5:1) с получением трет-бутил 6-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3,6-диазабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (80 мг, 64%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 504 [M+H]<sup>+</sup>

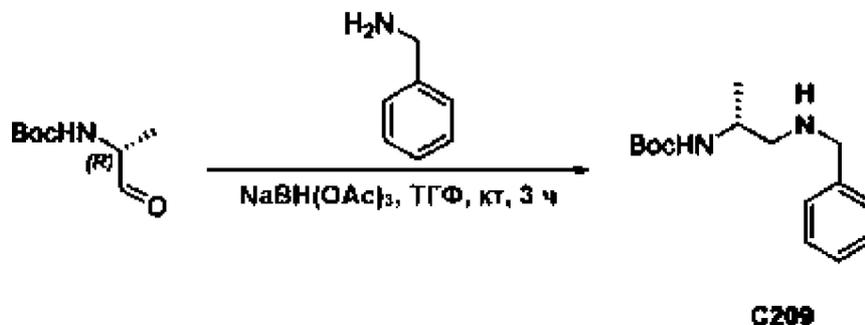
*Синтез соединения 262*



К раствору трет-бутил 6-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил} карбамоил)хиноксалин-5-ил]-3,6-диазабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилата (60 мг, 0,119 ммоль, 1 экв.) и DIEA (46 мг, 0,357 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли TMSOTf (80 мг, 0,357 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подщелачивали до pH 8 с помощью DIEA. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 2) с получением 8-{3,6-диазабицикло[3.1.0]гексан-6-ил}-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (9 мг, 19%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 404 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,36 (с, 1H), 9,28 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,12 (дд,  $J=18,9, 1,9$  Гц, 2H), 8,49 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,52-7,30 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 3,21 (д,  $J=12,7$  Гц, 2H), 2,72 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

**Пример 149: Синтез соединения 264**

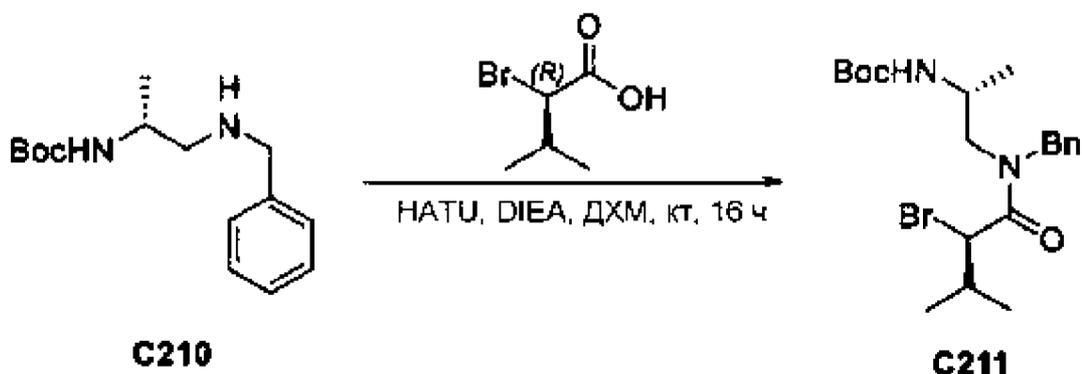
*Синтез промежуточного соединения C209*



Раствор трет-бутил N-[(2R)-1-оксипропан-2-ил] карбамата (2,1 г, 12,124 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (42 мл) добавляли бензиламин (1,30 г, 12,124 ммоль, 1 экв.) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,14 г, 24,248 ммоль, 2 экв.) в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную

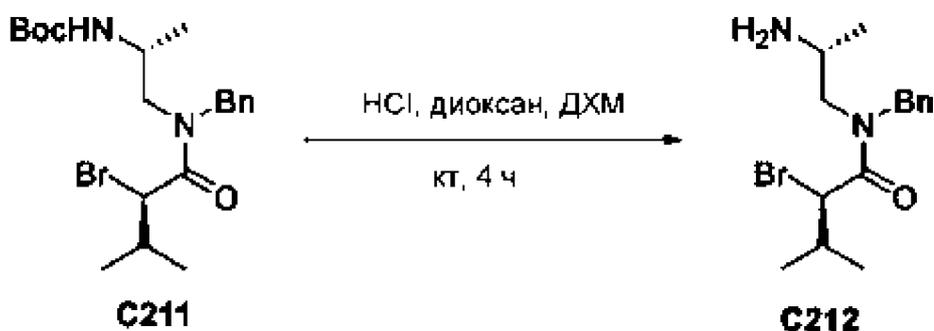
смесь гасили водой при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 5, Градиент 2) с получением трет-бутил N-[(2R)-1-(бензиламино) пропан-2-ил] карбамата (2,45 г, 76%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 263 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C210*



Раствор трет-бутил N-[(2R)-1-(бензиламино) пропан-2-ил] карбамата (2,45 г, 9,267 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли (2R)-2-бром-3-метилбутановую кислоту (1,68 г, 9,267 ммоль, 1 экв.), DIEA (1,80 г, 13,900 ммоль, 1,5 экв.) и HATU (4,23 г, 11,120 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с получением бесцветного раствора. Остаток разбавляли с помощью ДХМ (30 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (10/1) с получением трет-бутил N-[(2R)-1-[(2R)-N-бензил-2-бром-3-метилбутанамидо] пропан-2-ил] карбамата (3,65 г, 92%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 427 [M+H]<sup>+</sup>

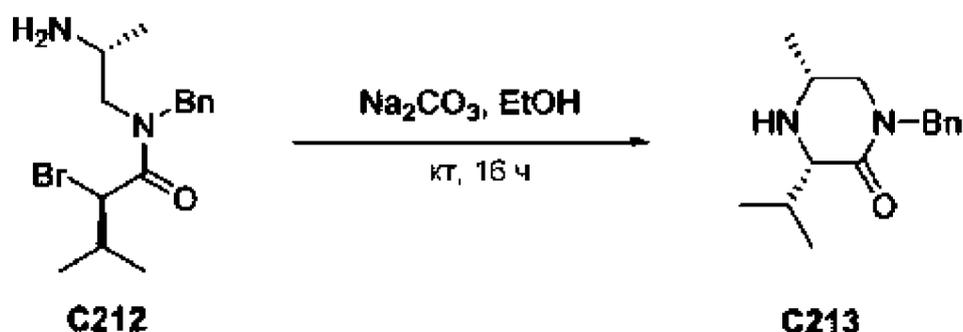
*Синтез промежуточного соединения C212*



К перемешиваемой смеси трет-бутил N-[(2R)-1-[(2R)-N-бензил-2-бром-3-метилбутанамидо]пропан-2-ил]карбамата (3,2 г, 7,487 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (12 мл) при комнатной температуре. Полученную

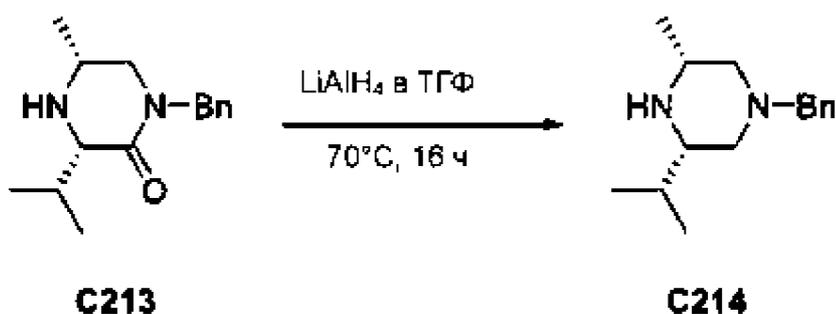
смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали (2R)-N-[(2R)-2-аминопропил]-N-бензил-2-бром-3-метилбутанамида дигидрохлорид (3,0 г, 100%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 327 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C213*



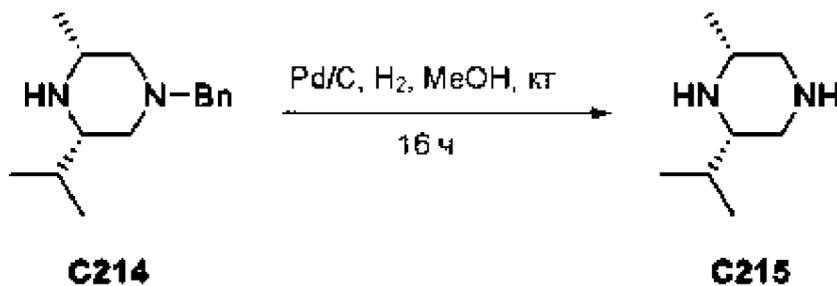
Раствор (2R)-N-[(2R)-2-аминопропил]-N-бензил-2-бром-3-метилбутанамида дигидрохлорида (3 г, 7,556 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (3 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,40 г, 22,670 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в течение в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (3/2) с получением (3S,5R)-1-бензил-3-изопропил-5-метилпиперазин-2-она (720 мг, 32%) в виде масла ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 247 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C214*



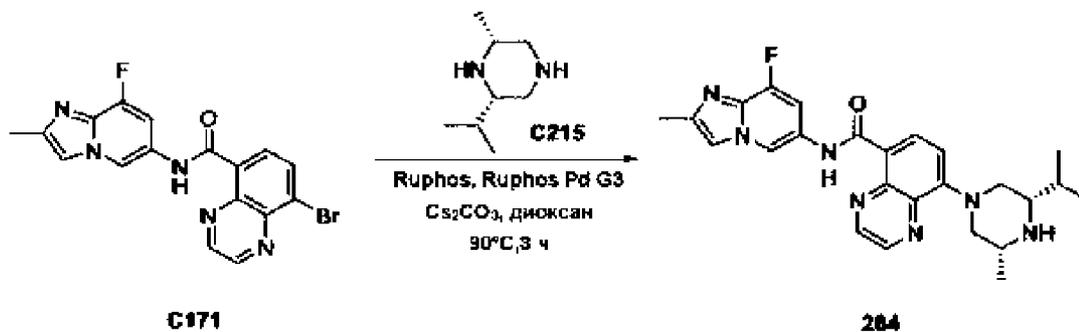
К раствору (3S,5R)-1-бензил-3-изопропил-5-метилпиперазин-2-она (670 мг, 2,720 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (309,64 мг, 8,160 ммоль, 3 экв.) в атмосфере азота при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением воды (0,31 мл), NaOH (0,31 мл, 15% мас./мас., водн.) и воды (0,93 мл). Полученную смесь фильтровали фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3S,5R)-1-бензил-3-изопропил-5-метилпиперазина (490 мг) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 233 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C215*



Раствор (3S,5R)-1-бензил-3-изопропил-5-метилпиперазина (490 мг, 2,109 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. За реакцией наблюдали с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением (2S,6R)-2-изопропил-6-метилпиперазина (220 мг, 73%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 143 [M+H]<sup>+</sup>

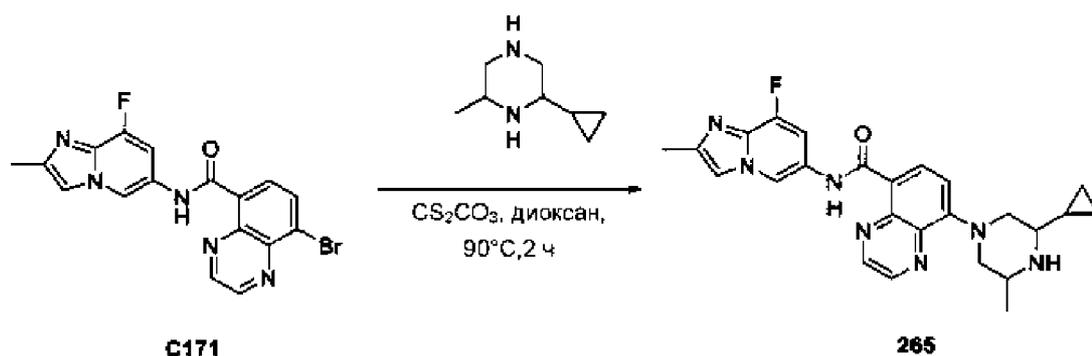
*Синтез соединения 264*



Раствор 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил} хиноксалин-5-карбоксамид (180 мг, 0,450 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли (2S,6R)-2-изопропил-6-метилпиперазин (95,97 мг, 0,675 ммоль, 1,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (366,35 мг, 1,125 ммоль, 2,5 экв.), RuPhos (41,98 мг, 0,090 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (37,62 мг, 0,045 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (90%) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ (Условие 13, Градиент 1) с получением N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил}-8-[(3S,5R)-3-изопропил-5-метилпиперазин-1-ил] хиноксалин-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата (30 мг, 12%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 462 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,49 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,07 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,53 (т, J=14,2 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,75 (д, J=12,1 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,48 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,21 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,63 (с, 1H), 3,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,06 (дт, J=21,3, 12,1 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,97 (г, J=6,8 Гц, 1H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 3H).

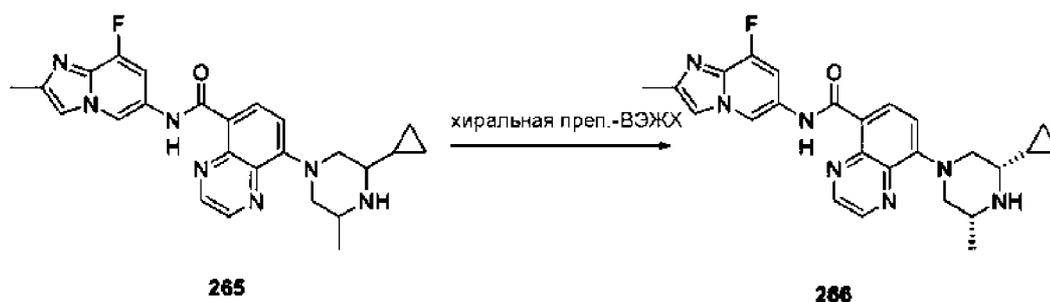
**Пример 150. Синтез соединений 265, 266, и 267**

## Синтез соединения 265



К перемешиваемому раствору 8-бром-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}хиноксалин-5-карбоксамида (120 мг, 0,300 ммоль, 1,0 экв.) и 2-циклопропил-6-метилпиперазина (63,1 мг, 0,450 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2,4 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (488,5 мг, 1,500 ммоль, 5,0 экв.) и Ruphos (28,0 мг, 0,060 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,1 мг, 0,030 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь разводили водой (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединенные органические слои промывали водой ( $3 \times 5$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10:1) с получением 8-(3-циклопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (130 мг, 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## Синтез соединения 266



130 мг 8-(3-циклопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамида очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ (Условие 4, Градиент 1) с получением 8-((3S,5R)-3-циклопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамида (41,6 мг, 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,43 (с, 1H), 9,26 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,10 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,02 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,09 (дд,  $J=34,2, 11,5$  Гц, 2H), 3,02 (к,  $J=6,2, 5,3$  Гц, 1H), 2,76 (т,

$J=11,0$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 1,06 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H), 0,75 (тк,  $J=8,4, 4,9, 4,3$  Гц, 1H), 0,48-0,38 (м, 2H), 0,31 (кд,  $J=10,0, 9,2, 6,0$  Гц, 2H).

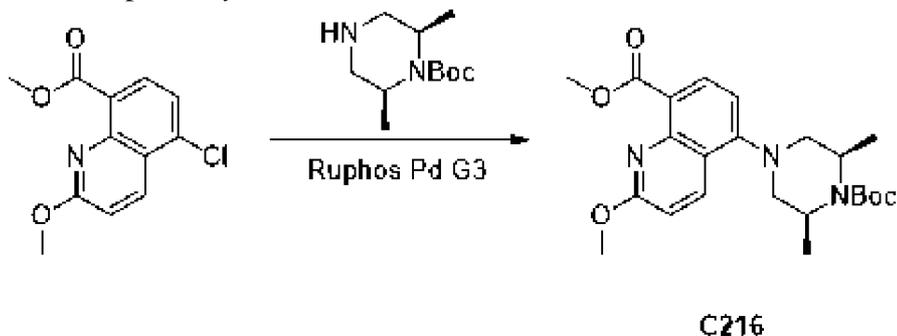
*Синтез соединения 267*



130 мг 8-(3-циклопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамиды очищали методом хиральной препаративной ВЭЖХ (Условие 4, Градиент 1) с получением 8-((3R,5S)-3-циклопропил-5-метилпиперазин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)хиноксалин-5-карбоксамиды (45,8 мг, 35,23%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 460 [M+H]<sup>+</sup> **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,43 (с, 1H), 9,26 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 9,10 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 9,02 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=3,1$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J=12,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,09 (дд,  $J=34,2, 11,5$  Гц, 2H), 3,02 (к,  $J=6,2, 5,3$  Гц, 1H), 2,76 (т,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,57 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 1,06 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H), 0,75 (тк,  $J=8,4, 4,9, 4,3$  Гц, 1H), 0,48-0,38 (м, 2H), 0,31 (кд,  $J=10,0, 9,2, 6,0$  Гц, 2H).

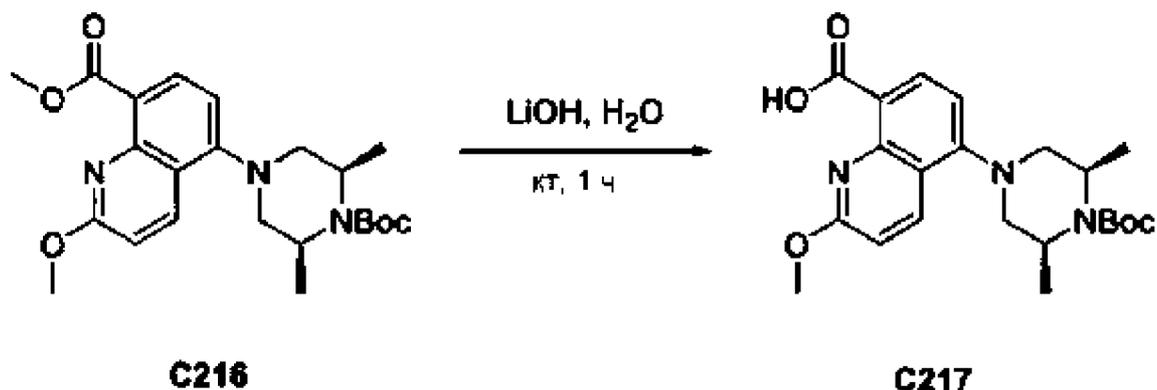
**Пример 151. Синтез соединения 268**

*Синтез промежуточного соединения C216*



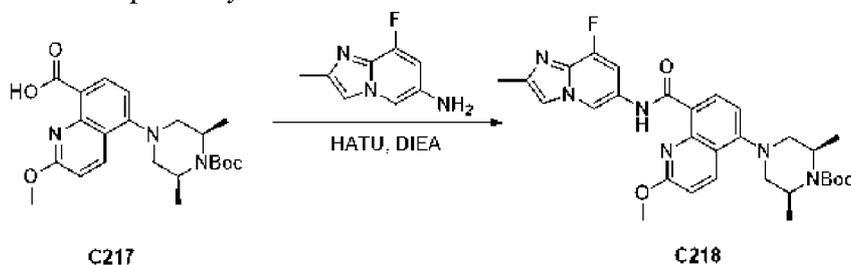
К раствору метил 5-хлор-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (500 мг, 1,987 ммоль, 1 экв.) и цис-трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (851 мг, 3,974 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1941 мг, 5,961 ммоль, 3,0 экв.), RuPhos (185,4 мг, 0,397 ммоль, 0,2 экв.) и RuPhos Palladacycle Gen.3 (166,1 мг, 0,199 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при 85°C в атмосфере азота, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 7, Градиент 1) с получением цис-метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (696 мг, 82%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 430 [M-H]<sup>-</sup>

## Синтез промежуточного соединения C217



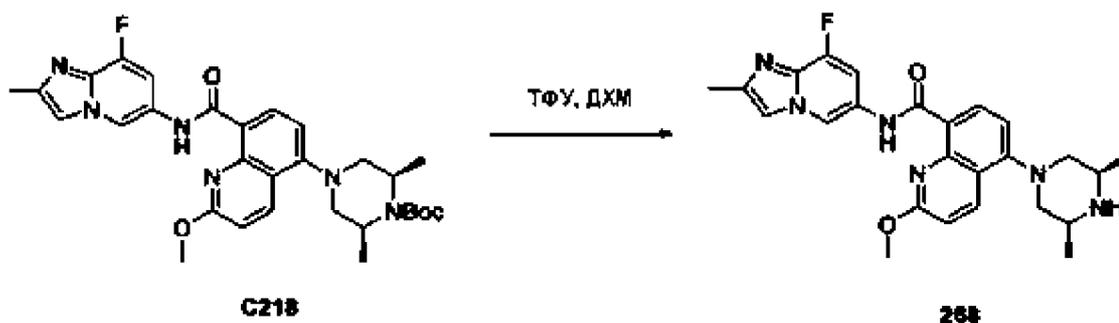
Раствор цис-метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоксилата (700 мг, 1,630 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл), H<sub>2</sub>O (3 мл) и ТГФ (3 мл) обрабатывали LiOH•H<sub>2</sub>O (410,3 мг, 9,780 ммоль, 6,0 экв.) в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь подкисляли до pH 2 с помощью 2 М HCl. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H<sub>2</sub>O (2×10 мл) с получением цис-5-((3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-2-метоксихинолин-8-карбоновой кислоты (640 мг, 95%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 416 [M-H]<sup>-</sup>

## Синтез промежуточного соединения C218



К перемешиваемому раствору цис-5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-метоксихинолин-8-карбоновой кислоты (200 мг, 0,481 ммоль, 1 экв.) и HATU (219,6 мг, 0,577 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (187 мг, 1,443 ммоль, 3,0 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (95,4 мг, 0,577 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали H<sub>2</sub>O (3×5 мл) с получением цис-трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 77%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 563 [M+H]<sup>+</sup>

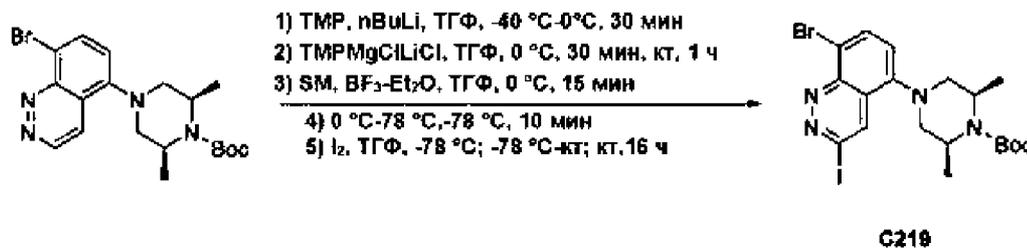
## Синтез соединения 268



Раствор цис-трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-2-метоксихинолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,178 ммоль, 1 экв.) и ТФУ (0,4 мл) в ДХМ (4 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь подщелачивали до pH 8 с помощью  $\text{NH}_3(\text{g})$  в MeOH. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазной флэш-хроматографии (Условие 6, Градиент 1) с получением 5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-2-метоксихинолин-8-карбоксамида (50 мг, 61%) в виде твердого вещества. **ЖХМС** (ИЭР,  $m/z$ ): 463  $[\text{M}+\text{H}]^+$   **$^1\text{H}$  ЯМР** (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,16 (с, 1H), 9,19 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,47 (дд,  $J=8,8, 3,9$  Гц, 2H), 7,92 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 7,17 (дд,  $J=8,8, 3,4$  Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 3,21 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,38 (д,  $J=10,9$  Гц, 5H), 1,02 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

### Пример 152. Синтез соединения 273

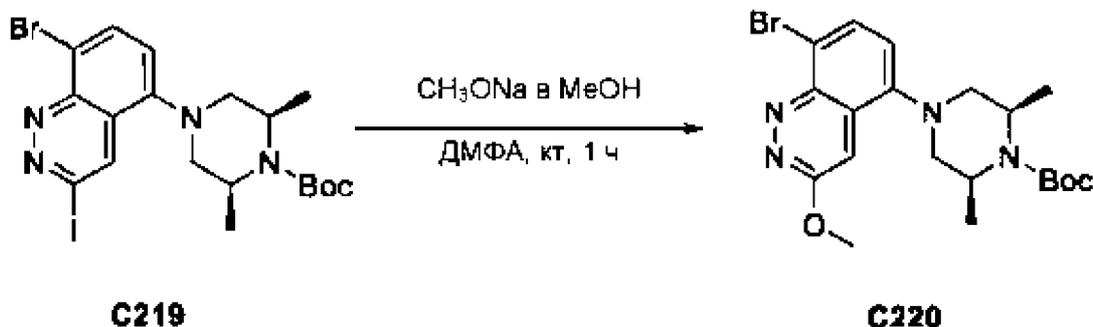
Синтез промежуточного соединения C219



В продутой азотом колбе Шленка 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,79 г, 5,594 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл). Этот раствор охлаждали до  $-40^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли n-BuLi (2,24 мл, 5,594 ммоль, 1,1 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. затем к раствору LiTMP по каплям добавляли раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния и хлорида лития в (1M) ТГФ (5,59 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. В высушенную продувкой азотом колбу Шленка загружали трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бромциннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,2 г, 2,848 ммоль, 1,0 экв.) и сухой ТГФ (30 мл). Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли сухой  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,38 г, 5,594 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь

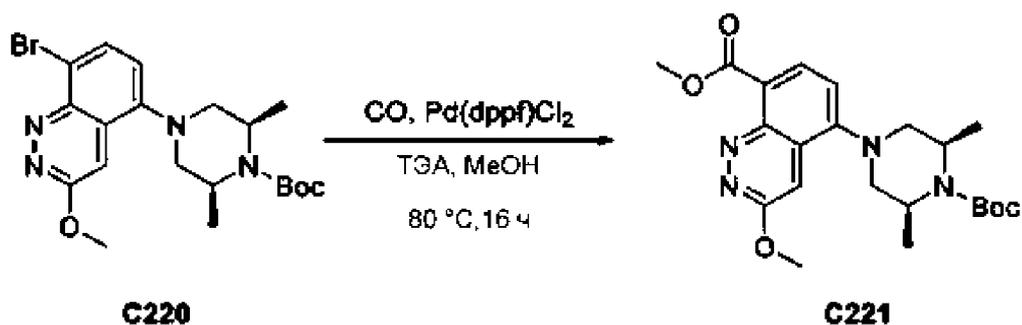
перемешивали в течение 15 мин, затем охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и затем по каплям добавляли  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$ . Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин. К вышеуказанной смеси добавляли  $\text{I}_2$  (1,45 г, 5,714 ммоль, 2,0 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (10 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь разбавляли водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2\times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (водн.) ( $1\times 200$  мл) и водой ( $1\times 200$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{PE/EA}$  (3:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (580 мг, 37%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 547  $[\text{M}-\text{H}]^-$

*Синтез промежуточного соединения C220*



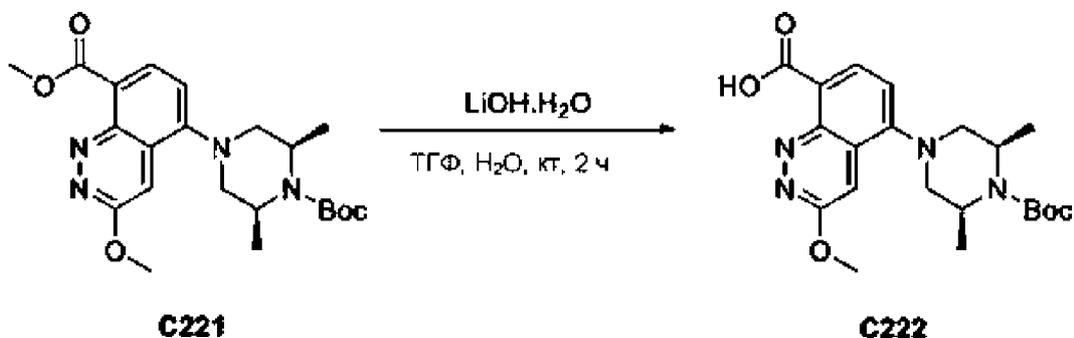
К перемешиваемой смеси трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-иодоциннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (550 мг, 1,005 ммоль, 1 экв.) в  $\text{DMF}$  (11 мл) по каплям добавляли  $\text{NaOMe}$  (362,0 мг, 2,010 ммоль, 2 экв.) в  $\text{MeOH}$  (30%, мас./мас.) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  ( $2\times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали водой ( $3\times 10$  мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью  $\text{PE/EA}$  (3:1) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-метоксициннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 77%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 451  $[\text{M}+\text{H}]^+$

*Синтез промежуточного соединения C221*



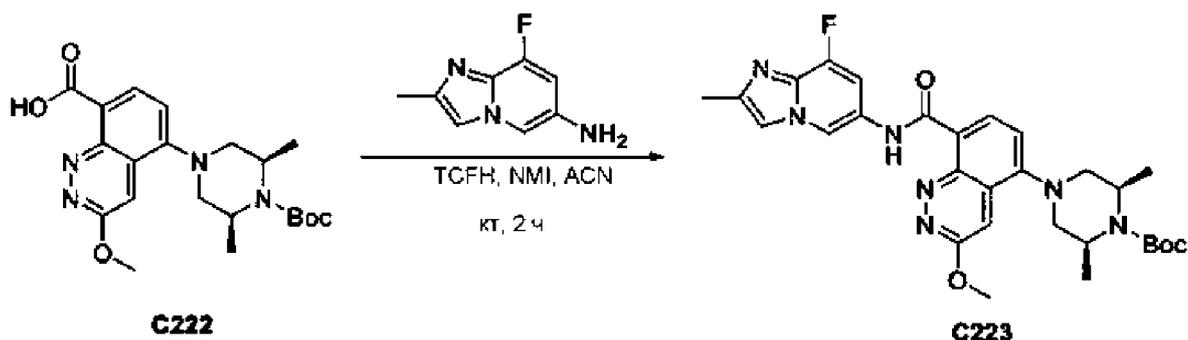
К раствору трет-бутил (2R,6S)-4-(8-бром-3-метоксициннолин-5-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0,775 ммоль, 1 экв.) in 20 мл MeOH добавляли TEA (235,4 мг, 2,325 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (56,7 мг, 0,078 ммоль, 0,1 экв.) в резервуаре высокого давления. Смесь продували азотом в течение 3 мин и затем повышали давление до 1 МПа монооксидом углерода при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с удалением нерастворимых твердых веществ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью PE/EA (1:1) с получением метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-3-метоксициннолин-8-карбоксилата (300 мг, 90%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 431 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C222*



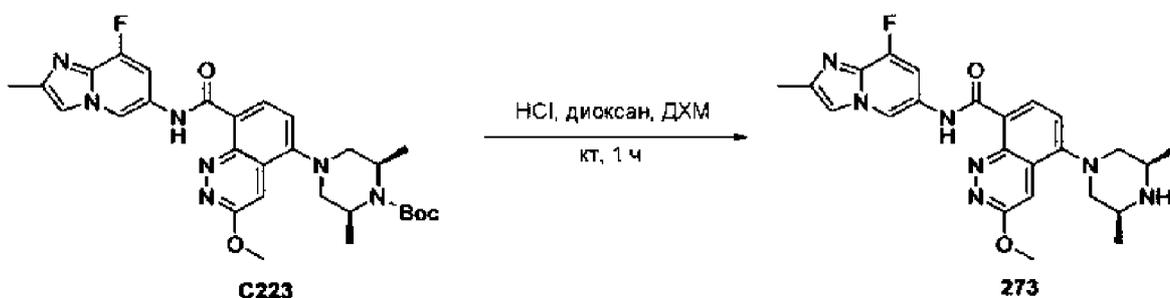
К перемешиваемому раствору метил 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-3-метоксициннолин-8-карбоксилата (300 мг, 0,697 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) и H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (146,2 мг, 3,485 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь подкисляли до pH 4 с помощью HCl (2M). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-3-метоксициннолин-8-карбоновой кислоты (280 мг, 96%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 417 [M+H]<sup>+</sup>

*Синтез промежуточного соединения C223*



К перемешиваемой смеси 5-[(3R,5S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-3-метоксициннолин-8-карбоновой кислоты (280 мг, 0,672 ммоль, 1 экв.) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (133,3 мг, 0,806 ммоль, 1,2 экв.) в ACN (5,6 мл) добавляли NMI (220,8 мг, 2,688 ммоль, 4 экв.) и TCFH (283,0 мг, 1,008 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали ацетонитрилом (2×5 мл). Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EA (1/3) с получением трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксициннолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 564 [M+H]<sup>+</sup>

#### Синтез соединения 273



К перемешиваемой смеси трет-бутил (2R,6S)-4-[8-({8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}карбамоил)-3-метоксициннолин-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 0,479 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли по каплям HCl(газ) в 1,4-диоксане (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (колонок, силикагель C18, XBridge, 19×150 мм; подвижная фаза, MeCN в воде (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), 25% - 55% Градиент за 7 мин; детектор, UV 254 нм) с получением 5-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-{8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-3-метоксициннолин-8-карбоксамид (70 мг, 32%) в виде твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 464 [M+H]<sup>+</sup> **Н ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (с, 1H), 9,20 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,29

(д,  $J=7,9$  Гц, 1Н), 7,94 (д,  $J=3,0$  Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,37-7,27 (м, 2Н), 4,26 (с, 3Н), 3,30-3,26 (м, 2Н), 3,11-3,10 (м, 2Н), 2,37 (д,  $J=8,4$  Гц, 5Н), 1,03 (д,  $J=6,2$  Гц, 6Н).

### **Пример 153: Иллюстративный анализ сплайсинга для отслеживания уровней экспрессии сплайс-вариантов**

Соединения, описанные в данном документе, использовали для модуляции численности транскрипта РНК в клетках. Экспрессию целевого мРНК измеряли путем обнаружения образования соединения экзон-экзон в каноническом транскрипте (СJ). Опосредованное соединением событие включения экзона обнаруживали по увеличению образования нового соединения с альтернативным экзоном (AJ). Для обнаружения этих переключений сплайсинга и подробного исследования эффективности различных соединений в отношении разных генов-мишеней использовали анализы кПЦР в реальном времени. Высокопроизводительный анализ количественной ПЦР в реальном времени (кПЦР-РВ) был разработан для измерения этих двух изоформ мРНК (СJ и AJ) для иллюстративных генов, таких как HTT, SMN2 и MYB, вместе с контрольным конститутивным геном, GAPDH или GUSB или PPIA, используемым для нормализации. Вкратце, клеточную линию A673 или K562 обрабатывали различными соединениями, описанными в данном документе (например, соединениями формулы (I), (II) или (III)). После обработки уровни мишеней HTT, MYB или SMN2 мРНК определяли в каждом образце клеточного лизата с помощью синтеза кДНК и последующей кПЦР.

#### *Материалы:*

1-стадийный набор Cells-to-CT: ThermoFisher A25602, лизирующий реагент Cells-to-CT: ThermoFisher 4391851C, 1-стадийный мастер-микс TaqMan™ Fast Virus: ThermoFisher 4444436

GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (анализ: Hs99999905\_m1) - использовали для клеточных линий K562/суспензионных клеточных линий

GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E (анализ: Hs99999908\_m1) - использовали для клеточных линий K562/суспензионных клеточных линий

PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E (анализ: Hs99999904\_m1) - использовали для клеточных линий A673/адгезивных клеточных линий

#### *Последовательности зонда/праймера*

##### Каноническое соединение (СJ)

HTT праймер 1: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

HTT праймер 2: GCCTGGAGATCCAGACTCA

HTT CY5-зонд: /5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

MYB праймер 1: CCTCATTGGTCACAAATTGACTG

MYB праймер 2: TGGAGAGCTTTCTAAGATTGACC

MYB CY5-зонд: /5Cy5/AGGAAAATACTGTTTTTAGAACCCAG/3IAbRQSp/

##### Альтернативное соединение (AJ)

HTT праймер 1: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

HTT праймер 2: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

HTT FAM-зонд: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

МУВ праймер 1: CAACACCATTTCATAGAGACCAGAC

МУВ праймер 2: GTTCTAAAATCATCCCTTGGCTTCTAAT

МУВ

FAM-зонд:

/56-

FAM/AAATACTGT/ZEN/ATAGGACCTCTTCTGACATCC/3IABkFQ/

### *Описание*

Клеточную линию A673 культивировали в DMEM с 10% FBS. Клетки разводили в полной питательной среде и высевали в 96-луночный планшет (15 000 клеток в 100 мл среды на лунку). Планшет инкубировали при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 часов для обеспечения адгезии клеток. 11-точечное 3-кратное серийное разведение соединений проводили в ДМСО, затем разводили в среде в промежуточном планшете. Соединения переносили из промежуточного планшета в планшет для клеток с верхней дозой при конечной концентрации 10 мкМ в лунке. Конечную концентрацию ДМСО поддерживали на уровне или ниже 0,25%. Планшет с клетками возвращали в инкубатор при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> на дополнительные 24 часа.

Клеточную линию K562 культивировали в IMDM с 10% FBS. Для K562 клетки разводили в полной питательной среде и высевали в 96-луночный планшет (50 000 клеток в 50 мл среды на лунку) или в 384-луночный планшет (8000-40 000 клеток в 45 мл среды на лунку). 11-точечное 3-кратное серийное разведение соединений проводили в ДМСО, затем разводили в среде в промежуточном планшете. Соединение переносили из промежуточного планшета в планшет для клеток с верхней дозой при конечной концентрации 10 мкМ в лунке. Конечную концентрацию ДМСО поддерживали на уровне или ниже 0,25%. Конечный объем составлял 100 мл для 96-луночного планшета и 50 мл для 384-луночного планшета. Затем планшет с клетками помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> на 24 часа.

Затем клетки осторожно промывали 50 мкл - 100 мкл холодного PBS, после чего добавляли буфер для лизиса. В каждую лунку добавляли 30 мкл - 50 мкл буфера для лизиса комнатной температуры с ДНКазой I (и необязательно RNAsin). Клетки интенсивно встряхивали/перемешивали при комнатной температуре в течение 5-10 минут, чтобы произошел лизис, затем добавляли 3 мкл-5 мкл стоп-раствора комнатной температуры и снова встряхивали/перемешивали лунки. Через 2-5 минут планшет с клеточным лизатом переносили на лед для проведения реакции кПЦР-РВ. Лизаты также можно замораживать при -80°C для последующего использования.

В некоторых случаях использовали буфер для прямого лизиса. Соответствующий объем 3X буфера для лизиса (10 mM Трис, 150 mM NaCl, 1,5-2,5% Игепала и 0,1-1 ед./мкл RNAsin, pH 7,4) непосредственно добавляли либо к клеткам K562, либо к клеткам A673 в среде и перемешивали пипетированием 3 раза. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре при встряхивании/взбалтывании в течение 20-50 минут, чтобы произошел лизис. По истечении этого времени планшет с клеточным лизатом переносили на лед для проведения реакций кПЦР-РВ. Лизаты также можно замораживать при -80°C

для последующего использования.

Для проведения реакций кПЦР-РВ в объеме 10 мкл клеточные лизаты переносили в 384-луночные кПЦР-планшеты, содержащие мастер-микс в соответствии с приведенной ниже таблицей. Планшеты герметично закрывали, осторожно перемешивать вихревым способом и раскручивали перед запуском. Объемы соответственно регулировали в некоторых случаях, если реакцию проводили в 20 мкл. В таблице ниже подытожены компоненты реакций кПЦР-РВ:

Компонент	1X
1-стадийный микс кПЦР-РВ (4X) Taqman	2,5
20X AJ Праймеры+Зонд (FAM)	0,5
20X CJ Праймеры+Зонд (CY5)	0,5
20X PPIA Контроль (VIC)	0,5
Клеточный лизат (1X)	1-2
H <sub>2</sub> O	4-5
<b>Общий объем</b>	<b>10</b>

Реакцию кПЦР-РВ проводили с использованием QuantStudio (ThermoFisher) при следующих условиях быстрого циклирования. Все образцы и стандарты анализировали по меньшей мере в двух повторностях. В некоторых случаях перед проведением кПЦР все планшеты выдерживали 5-10 минут при средней комнатной температуре (к. т.). В таблице ниже подытожен цикл ПЦР:

Стадия	№ циклов	Темп.	Время
стадия при к. т.	1	50°C	5 мин
инактивация при к. т./первичная денатурация	1	95°C	20 с
Аmplификация	40	95°C	3 с
		60°C	30 с

Для анализа данных сначала определяли  $\Delta C_t$  по сравнению с конститутивным геном. Это значение  $\Delta C_t$  затем нормировали по отношению к контролю ДМСО ( $\Delta \Delta C_t$ ) и преобразовывали в RQ (относительное количественное определение) с помощью уравнения  $2^{(-\Delta \Delta C_t)}$ . Затем RQ переводили в процентное отношение отклика, произвольно устанавливая окно анализа 3,5 и 4,0  $\Delta C_t$  для НТТ-СJ и МУВ-СJ, соответственно, и окно анализа 9 и 3  $\Delta C_t$  для НТТ-АJ и МУВ-АJ в формате 96 лунок (50 000 клеток/лунка K562 и 15 000 клеток/лунка A673) и окно анализа 3 и 4  $\Delta C_t$  для НТТ-СJ и МУВ-СJ соответственно и окно анализа 5 и 3  $\Delta C_t$  для НТТ-АJ и МУВ-АJ соответственно в формате 384 лунки (например, 8000 клеток/лунка K562). Эти окна анализа соответствуют максимальной модуляции, наблюдаемой при высокой концентрации наиболее активных соединений. Процентное отношение отклика затем

подгоняли под 4-параметрическое логистическое уравнение, чтобы оценить концентрационную зависимость обработки соединением. Увеличение АЈ мРНК обозначается как АС<sub>50</sub> (концентрация соединения, характеризующаяся 50%-ным откликом на увеличение АЈ), тогда как снижение уровня СЈ мРНК обозначается как ІС<sub>50</sub> (концентрация соединения, характеризующаяся 50%-ным откликом на снижение СЈ).

Краткое описание этих результатов представлено в таблице 4, где «А» означает АС<sub>50</sub>/ІС<sub>50</sub> менее 100 нМ; «В» означает АС<sub>50</sub>/ІС<sub>50</sub> от 100 нМ и 1 мкМ; и «С» означает АС<sub>50</sub>/ІС<sub>50</sub> от 1 мкМ до 10 мкМ; и «D» означает АС<sub>50</sub>/ІС<sub>50</sub> более 10 мкМ.

**Таблица 4:** Модуляция сплайсинга РНК с помощью соединений примеров

Соединение №	НТТ СЈ ІС <sub>50</sub> (нМ)	НТТ АЈ АС <sub>50</sub> (нМ)	МУВ СЈ ІС <sub>50</sub> (нМ)	МУВ АЈ АС <sub>50</sub> (нМ)
100	В	В	В	В
105	С	С	В	В
108	С	С	В	В
109	С	С	С	С
111	С	С	В	В
113	С	С	С	В
115	D	D	D	D
116	D	D	D	D
118	В	В	В	В
119	С	С	С	С
120	D	D	В	В
121	D	D	В	С
123	С	С	С	С
125	С	С	В	В
126	D	D	D	D
127	С	С	В	С
128	В	В	А	А
129	С	С	В	В
130	С	С	А	В
131	С	С	В	В
132	С	С	В	В
133	С	С	С	В
134	С	С	В	В
137	В	В	А	А

138	C	C	B	B
140	C	C	B	B
141	C	C	B	B
146	B	B	A	A
147	C	C	A	A
148	C	C	C	C
149	C	C	A	B
150	C	C	B	B
151	C	C	A	B
152	C	C	B	B
153	B	B	A	A
154	C	C	B	B
155	D	D	C	C
156	D	D	C	C
159	B	B	A	A
161	C	C	A	A
162	C	C	A	A
163	D	D	C	C
164	D	D	B	B
165	C	B	A	A
166	D	D	D	D
167	C	D	B	B
168	D	D	C	C
169	C	C	A	A
172	D	D	B	A
173	D	D	A	A
176	D	D	B	B
177	B	B	B	B
178	D	D	B	B
179	C	C	A	A
181	D	D	B	C
182	D	D	D	D
183	C	C	A	A
185	D	D	B	B

186	C	C	A	A
187	C	C	A	A
189	B	B	A	B
190	C	C	B	A
191	B	B	A	B
192	C	C	C	C
193	D	D	B	B
194	C	C	A	B
196	C	C	B	B
197	C	C	B	B
199	D	D	B	A
200	B	B	A	A
202	D	D		B
204	D	D	C	D
205	B	B	A	A
206	B	B	B	B
207	B	C	A	A
208	C	C	A	A
214	B	C	A	B
215	B	C	B	B
216	C	D	B	A
217	-	-	A	A
218	D	C	A	A
219	C	C	A	A
220	C	C	A	A
221	C	C	C	C
223	B	B	A	A
225	D	D	A	B
226	D	D	C	D
227	D	D	C	C
228	B	B	A	B
229	D	D	B	A
230	C	D	D	D
231	C	C	A	A

232	C	C	B	B
233	C	C	B	B
234	C	C	B	B
238	C	C	A	A
239	C	C	A	B
240	A	B	A	B
242	D	D	B	C
244	B	B	A	A
246	C	C	B	B
248	C	D	B	B
250	D	D	B	C
252	D	D	B	B
253	C	C	A	A
255	B	B	B	B
256	C	C	C	C
257	C	C	B	C
258	B	B	B	B
259	B	B	A	A
260	B	C	B	B
261	C	C	A	A
262	B	B	B	B
264	D	D	C	B
266	C	B	A	A
267	D	D	B	B
268	C	C	B	A
270	C	C	B	A
273	B	B	B	B
275	D	D	D	D
277	B	C	A	A
279	D	D	A	B
281	D	D	C	C
283	B	B	A	B
285	C	C	B	C
287	D	D	C	D

288	C	C	A	A
290	D	D	C	D
292	D	D	C	D
294	C	D	B	B
296	B	B	A	A
298	D	D	B	B
300	B	B	A	A
302	C	C	B	B
304	C	D	A	A
306	D	D	B	B
308	D	D	C	C
310	D	D	B	B
312	C	C	A	A
313	C	C	A	A
315	D	C	B	C
316	D	C	B	C
335	C	D	B	B
336	C	C	B	B
339	C	C	B	C
340	C	C	B	B
341	C	C	B	B
342	D	D	D	D
343	C	C	C	C
344	D	D	C	D
345	C	C	B	B
350	D	D	C	C
351	C	D	B	B
352	C	C	B	B
353	D	D	D	D
354	B	B	B	B
355	D	C	B	B
356	C	D	C	C
357	D	D	D	C
358	D	D	D	D

359	D	D	B	B
360	D	D	D	D
361	C	C	B	A
362	C	C	B	B
363	C	C	B	B
364	B	C	B	B
365	B	C	B	B
366	C	C	B	B
367	C	C	C	C
368	C	C	A	A
369	C	C	B	B
370	D	D	C	D
371	B	B	B	A
372	D	D	C	C
373	D	D	B	C
374	C	C	B	B
375	C	C	B	B
376	D	D	B	B
377	C	C	A	A
378	B	B	A	A
379	C	C	B	B
380	B	B	A	A
381	D	D	B	B
382	C	C	B	A
383	C	C	B	B
384	C	C	A	A
385	C	C	A	A
386	B	B	A	A
387	C	C	A	A

Дополнительные исследования проводили для большей группы генов по протоколу, приведенному выше. Соединение между предыдущими и последующими фланкирующими экзонами использовали для анализа канонического соединения кПЦР. По меньшей мере один из прямого праймера, обратного праймера или меченного CY5 5'-нуклеазного зонда (с 3'-гасителем, таким как ZEN/Iowa Black FQ) разрабатывали таким образом, чтобы перекрывать с соединением экзонов для захвата транскрипта CJ мРНК.

Для подтверждения специфичности наборов зондов использовали BLAST, а при их разработке учитывали такие параметры, как температура плавления, содержание GC, размер ампликонов и образование димеров праймеров. Данные по снижению уровней СJ мРНК для четырех иллюстративных генов (HTT, SMN2, MYB и мишень С) проанализированные в этой панели, представлены как IC<sub>50</sub> (концентрация соединения, дающая 50%-ный ответ на снижение СJ).

Краткое описание результатов, полученных с помощью панели, представлено в таблицах 5А и 5В, где «А» обозначает IC<sub>50</sub> менее 100 нМ; «В» обозначает IC<sub>50</sub> от 100 нМ до 1 мкМ; и «С» обозначает IC<sub>50</sub> от 1 мкМ до 10 мкМ; и «D» обозначает IC<sub>50</sub> более 10 мкМ.

**Таблица 5А:** Модуляция сплайсинга РНК с помощью соединений примеров

Соединение №	HTT IC <sub>50</sub> (нМ)	MYB IC <sub>50</sub> (нМ)	SMN2 IC <sub>50</sub> (нМ)	Мишень С IC <sub>50</sub> (нМ)
100	В	В	В	В
105	С	В	А	Д
108	С	В	А	С
109	С	С	В	
111	С	В	А	С
113	С	С	В	С
115	Д	Д	Д	Д
116	Д	Д	Д	Д
118	В	В	А	В
119	С	С	А	С
120	Д	В	А	Д
121	Д	В	В	Д
123	С	С	С	С
125	С	В	А	С
126	Д	Д	Д	Д
127	С	В	А	С
128	В	А	А	С
129	С	В	А	-
130	С	А	А	-
131	С	В	А	С
132	С	В	А	Д
133	С	С	А	С
134	С	В	А	С

137	B	A	A	B
138	C	B	A	C
140	C	B	A	D
141	C	B	A	C
146	B	A	A	D
147	C	A	A	C
148	C	C	C	C
149	C	A	A	C
150	C	B	A	C
151	C	A	A	D
152	C	B	A	D
153	B	A	A	C
154	C	B	A	C
155	D	C	B	D
156	D	C	B	D
159	B	A	A	C
161	C	A	A	C
162	C	A	A	C
163	D	C	A	D
164	D	B	A	D
165	C	A	A	C
166	D	D	D	D
167	C	B	A	D
168	D	C	B	D
169	C	A	A	C
172	D	B	A	C
173	D	A	A	C
176	D	B	A	D
177	B	B	B	B
178	D	B	A	D
179	C	A	A	D
181	D	B	A	D
182	D	D	C	D
183	C	A	A	D

185	D	B	A	D
186	C	A	A	D
187	C	A	A	D
189	B	A	A	C
190	C	B	A	C
191	B	A	A	D
192	C	C	B	C
193	D	B	A	D
194	C	A	A	C
196	C	B	A	C
197	C	B	A	D
199	D	B	A	D
200	B	A	A	B
202	D	-	A	D
204	D	C	A	D
205	B	A	A	B
206	B	B	A	B
207	B	A	A	D
208	C	A	A	D
214	B	A	A	C
215	B	B	A	C
216	C	B	A	D
217		A	A	B
218	D	A	A	D
219	C	A	A	C
220	C	A	A	C
221	C	C	A	C
223	B	A	A	B
225	D	A	A	D
226	D	C	A	D
227	D	C	A	D
228	B	A	A	B
229	D	B	A	D
230	C	D	D	D

231	C	A	A	D
232	C	B	A	C
233	C	B	A	C
234	C	B	A	C
238	C	A	A	C
239	C	A	A	C
240	A	A	A	B
242	D	B	A	D
244	B	A	A	B
246	C	B	A	D
248	C	B	A	C
250	D	B	A	D
252	D	B	A	D
253	C	A	A	D
255	B	B	B	B
256	C	C	C	C
257	C	B	A	C
258	B	B	A	B
259	B	A	A	C
260	B	B	A	C
261	C	A	A	C
262	B	B	A	B
264	D	C	A	D
266	C	A	A	D
267	D	B	A	C
268	C	B	A	C
270	C	B	A	D
273	B	B	A	B
275	D	D	D	D
277	B	A	A	C
279	D	A	A	D
281	D	C	C	D
283	B	A	A	B
285	C	B	B	C

287	D	C	C	D
288	C	A	A	C
290	D	C	D	D
292	D	C	C	D
294	C	B	A	D
296	B	A	A	C
298	D	B	A	D
300	B	A	A	B
302	C	B	A	C
304	C	A	A	D
306	D	B	A	D
308	D	C	B	D
310	D	B	A	D
312	C	A	A	D
313	C	A	A	C
315	D	B	A	D
316	D	B	A	D
335	C	B	A	D
336	C	B	A	C
339	C	B	A	C
340	C	B	A	C
341	C	B	A	C
342	D	D	B	D
343	C	C	B	C
344	D	C	B	D
345	C	B	A	C
350	D	C	B	D
351	C	B	A	C
352	C	B	A	C
353	D	D	B	D
354	B	B	B	B
355	D	B	A	D
356	C	C	B	D
357	D	D	B	D

358	D	D	D	D
359	D	B	A	D
360	D	D	C	D
361	C	B	A	C
362	C	B	A	C
363	C	B	A	C
364	B	B	A	C
365	B	B	A	C
366	C	B	A	C
367	C	C	B	C
368	C	A	A	C
369	C	B	A	C
370	D	C	B	D
371	B	B	A	C
372	D	C	B	D
373	D	B	A	D
374	C	B	A	C
375	C	B	A	C
376	D	B	A	D
377	C	A	A	D
378	B	A	A	B
379	C	B	A	D
380	B	A	A	B
381	D	B	A	D
382	C	B	A	C
383	C	B	A	C
384	C	A	A	D
385	C	A	A	D
386	B	A	A	B
387	C	A	A	C

Таблица 5В.

Соединение №	НТТ IC <sub>50</sub> (нМ)	МУВ IC <sub>50</sub> (нМ)	SMN2 IC <sub>50</sub> (нМ)	Мишень С IC <sub>50</sub> (нМ)
576	В	А	В	В

577	B	B	C	B
578	B	A	C	C
579	A	A	B	B
583	D	C	D	D
589	B	A	C	C
590	B	B	-	B
591	B	A	C	B
592	B	B	C	C
597	D	B	-	D
601	C	B	-	C
602	D	B	D	D
603	C	B	-	D
604	D	C	D	D
606	C	B	D	C
607	D	C	D	C
608	D	C	D	D
609	C	B	C	C
611	D	B	D	C
612	D	C	D	C
613	C	B	D	D
614	D	C	D	D
616	D	C	D	-
617	C	C	C	C
618	D	C	C	C
619	B	A	B	B
620	C	B	C	-
621	B	B	C	C
622	B	A	C	B
624	D	B	D	C
625	C	C	C	C
637	D	D	D	D
638	D	D	A	-
639	C	B	B	C
640	D	B	B	C

641	D	C	D	D
642	D	B	D	D
643	D	D	D	D
647	D	C	D	D
648	D	D	D	D
649	B	B	C	-
650	C	B	D	-
654	B	C	C	-
655	B	A	C	-
656	B	A	C	-
657	D	D	D	D
658	D	D	D	D
659	B	B	C	C
660	B	A	C	C
661	D	C	-	D
662	D	D	D	D
663	B	B	D	C
664	D	D	D	-
665	A	A	C	B
666	C	B	C	-
667	D	D	D	-
668	D	C	D	-
669	B	A	D	-
670	C	B	D	-
671	C	B	D	-

**Пример 154: Оценка влияния иллюстративных соединений на избыток белка**

Соединения, описанные в данном документе, использовали для скрининга влияния на количественный избыток белка с помощью системы анализа HiBit (Promega). Количественное изобилие белка определяли путем измерения уровней белка HiBit-меченых белков-мишеней, экспрессированных в клеточной культуре, с помощью люминесценции с использованием системы литического обнаружения Nano-Glo HiBiT, в которой используется формат анализа комплементации с расщеплением для восстановления фермента NanoBiT с образованием люминесцентного сигнала. Был разработан анализ изобилия белков, предусматривающий модификацию эндогенных белков-мишеней пептидной меткой HiBiT и оценку их изобилия после обработки соединениями. Вкратце, клеточные линии K562, содержащие HiBiT-модификацию,

обрабатывали различными соединениями, описанными в данном документе (например, соединениями формул (I), (II) или (III)). После обработки в течение 24 часов избыток белка конкретной мишени определяли путем измерения люминесценции.

*Материалы:*

Система литического обнаружения Promega Nano-Glo HiBiT (№ кат. N3030)

Микропланшеты Corning на 384 лунки, обработанные TC (№ кат. 3570)

Сконструированные клетки Synthego Клоны с нокином

**Таблица 6:** Разработка генетически модифицированных клеточных линий HiBiT

Клеточная линия	Ген	Модификация	Последовательность геновых РНК	Положение разреза геновой РНК	Донорная последовательность
K562	MYB	HiBiT	GCGCCATGGCC CGAAGACCC	chr6:135,181,5 26	CGGTGCGGTC CCCGCGGCTCT CGGCGGAGCC CCGCGCCCGC CGCGCCATGgtg agcggctggcggctgtt caagaagattagcGG CAGCTCCGGA GGATCTAGCG GCGCCCGAAG ACCCCGGCAC AGgtaacggggagcc gggcgggcggccgag gg
K562	HTT	HiBiT	CAGCTTTTCCA GGGTCGCCA	chr4:3,074,830	CGAGTCGGCC CGAGGCCTCC GGGACTGCC GTGCCGGGCG GGAGACCGCC ATGgtgagcggctgg cggctgttcaagaagatt agcGGCAGCTC CGGAGGATCT AGCGGCGCGA CCCTGGAAAA

					GCTGATGAAG GCCTTCGAGTC CCTCAAGTCCT TCCA
--	--	--	--	--	--

*Описание:*

Клетки поддерживали в IMDM с 10% FBS. Перед проведением анализа клетки разводили в питательной среде без фенолфталеина (IMDM+1% FBS) и высевали в 384-луночный планшет при плотности 10 000 клеток/лунка (для каждой клеточной линии, указанной в таблице 6). Каждое соединение готовили в виде 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО с максимальной дозой в конечной концентрации 10 мкМ в лунке. Немодифицированные клетки K562 добавляли в указанной ранее плотности с ДМСО в качестве базового уровня анализа и положительного контроля (PC), а в колонки с отрицательным контролем (NC) добавляли только ДМСО с соответствующими модифицированными клеточными линиями. Конечную концентрацию ДМСО поддерживали на уровне или ниже 0,25%. Планшеты с обработанными клетками помещали в инкубатор при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> на 24 часа. Через 24 часа в каждую лунку при комнатной температуре добавляли по 25 мкл полного литического реагента HiBit (например, на один планшет требуется 10 мл литического буфера, 100 мкл белка LgBiT, 200 мкл литического субстрата), встряхивали в течение 5 минут при 600 об/мин, затем оставляли на 10 минут для стабилизации сигнала перед считыванием на планшетном ридере Spark Cyto (Tecan) с временем измерения 500 мс.

Для определения влияния соединений на избытие белков каждой мишени, указанной в таблице 6, процент ответа для каждой соответствующей клеточной линии рассчитывали при каждой концентрации соединения следующим образом:

$$\% \text{ отклика} = 100 * (S - PC) / (NC - PC)$$

Для нормализованного ответа при каждой концентрации четырехпараметрическая логистическая регрессия соответствовала данным, и ответ интерполировали на 50%-ное значение для определения концентрации для избытия белка на 50% (IC<sub>50</sub>) по сравнению с необработанным контролем.

Краткое описание результатов по избытию белков представлено в таблице 7, где А означает <100 нМ; В означает от 100 до 1000 нМ; С означает от 1000 до 9999 нМ; и D означает более 10 мкМ.

**Таблица 7.**

Соединение №	НТТ	МУВ	Целевой С
101	В	А	В
100	В	В	В
113	С	С	С
103	В	А	С

111	B	A	C
127	C	B	C
137	B	A	B
133	C	B	C
134	C	A	C
128	B	A	B
130	C	A	C
105	C	B	C
139	B	A	C
109	C	C	C
138	C	B	C
108	C	B	D
112	B	A	C
131	B	A	C
126	D	D	D
116	D	D	D
120	D	B	D
141	C	A	C
118	B	A	B
122	C	C	C
123	C	C	C
124	C	A	C
125	C	B	C
115	D	D	D
117	B	A	C
119	C	B	C
146	B	A	C
140	B	A	D
149	C	A	C
150	C	B	C
151	C	A	C
152	C	A	D
153	C	A	C
154	C	A	C

155	D	D	D
156	D	C	D
157	C	A	C
158	B	B	C
159	B	A	C
161	C	A	C
162	B	A	C
163	D	C	D
164	C	B	D
165	B	A	C
166	D	D	D
167	C	B	C
168	D	C	D
169	B	A	C
171	B	A	C
172	D	A	D
173	D	A	D
176	C	B	C
177	B	B	B
178	C	B	D
179	C	A	D
180	D	D	D
181	D	C	D
182	D	D	D
183	B	A	C
186	C	A	C
188	C	A	C
195	B	A	B
189	B	A	C
196	C	A	C
187	C	A	C
190	C	B	C
191	B	A	C
192	C	C	C

193	C	A	C
194	C	A	B
197	B	A	C
198	B	B	B
199	C	A	C
200	A	A	B
208	C	A	C
217	B	A	B
218	C	A	C
220	C	A	C
216	C	A	C
206	B	A	B
219	C	A	C
207	B	A	C
202	C	A	C
203	C	C	C
204	C	B	C
205	B	A	B
223	B	A	B
224	D	A	D
225	D	A	D
226	C	B	C
227	C	B	B
214	C	A	C
215	C	A	C
221	C	B	C
228	B	A	B
229	D	A	D
230	D	D	D
231	C	A	C
232	C	A	C
233	C	A	C
234	C	A	C
238	B	A	C

239	B	A	C
240	A	A	B
242	D	B	D
244	B	A	B
246	C	B	C
248	C	B	D
250	D	B	D
252	C	B	C
253	C	A	C
255	B	B	B
256	C	C	C
257	C	C	C
258	B	A	B
259	B	A	C
260	C	A	C
261	C	A	C
262	B	B	B
263	D	B	D
266	B	A	B
267	C	B	D
268	C	A	C
270	C	B	C
273	B	B	B
275	D	D	D
277	B	A	C
279	C	A	D
281	C	C	C
283	B	A	B
285	C	B	C
287	D	C	D
288	C	A	C
290	D	D	D
292	D	C	C
294	D	B	D

296	B	A	B
298	C	B	C
300	B	A	B
302	C	B	C
304	D	A	D
306	C	B	C
308	D	C	D
310	D	C	D
312	C	A	C
313	B	A	C
315	C	B	C
316	C	B	D
335	C	B	C
339	C	B	C
340	C	B	D
341	C	B	D
342	D	D	D
343	C	C	C
344	D	C	D
345	C	B	C
351	C	B	D
352	C	B	C
353	D	D	D
354	B	B	B
355	C	B	C
356	C	C	C
357	D	C	D
358	D	D	D
359	D	B	D
360	D	D	D
361	C	B	C
362	C	B	C
363	C	A	C
364	B	B	C

365	B	B	C
366	C	B	C
367	C	C	C
368	C	A	C
369	C	B	C
370	D	C	D
371	B	B	B
372	D	C	D
373	C	B	C
374	C	B	C
375	C	B	C
376	C	B	D
377	C	B	C
378	B	A	B

**Пример 155: Исследование влияния иллюстративных соединений на жизнеспособность клеток**

Соединения, описанные в данном документе, проверяли на токсичность в клетках K562 (хронический миелогенный лейкоз человека) и SH-SY5Y (нейробластома человека) с помощью анализа Cell Titer Glo 2.0.

*Материалы:*

Анализ жизнеспособности клеток Promega CellTiter-Glo® 2.0 (№ кат. G9241)

Микропланшеты Corning на 384 лунки, обработанные TC (№ кат. 3570)

*Описание:*

Клетки высевали по 500 клетки/лунку (клетки K562) в 45 мкл IMDM, дополненной 10% FBS, в 384-луночный непрозрачный планшет. Лунки, содержащие только среду, использовали в качестве холостого контроля. Исследуемые соединения (например, соединения формулы (I), (II) или (III)) сначала последовательно разводили в ДМСО, затем разводили 1:100 в IMDM+10% FBS. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,1% в каждой лунке. Клетки инкубировали в течение 72 часов при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub> после чего проводили анализ с помощью реагента Cell Titer Glo 2.0.

Краткое описание результатов по жизнеспособности представлено в таблице 8, где А означает <100 нМ; В означает от 100 до 1000 нМ; С означает от 1000 до 9999 нМ; и D означает более 10 мкМ в клетках K562.

**Таблица 8.**

Соединение №	Жизнеспособность
101	B

100	B
103	A
111	B
127	C
137	A
133	C
134	B
128	B
130	B
105	B
139	A
138	C
108	B
112	B
131	B
126	D
116	C
120	C
141	C
118	A
122	C
123	C
124	B
125	B
115	D
117	B
119	B
146	A
140	B
149	B
150	B
151	B
152	B
153	B

154	B
155	B
156	C
157	A
158	B
159	A
161	B
162	B
163	C
164	B
165	A
166	D
167	B
168	C
169	A
171	B
172	B
173	B
176	B
177	B
178	C
179	B
181	C
182	D
183	B
186	B
188	B
195	A
189	B
196	A
187	B
190	A
191	B
192	C

193	A
194	A
197	C
198	B
199	B
200	B
208	A
217	B
218	B
220	A
216	C
206	B
219	A
207	B
202	A
203	C
204	A
205	B
223	B
224	B
225	C
226	A
227	A
214	B
215	B
221	B
228	A
229	A
230	D
231	B
232	B
233	A
234	B
238	B

239	B
240	A
242	B
244	A
246	B
248	B
250	B
252	B
253	A
255	B
256	C
257	B
258	B
259	A
260	C
261	B
262	B
263	C
266	B
267	B
268	B
270	B
273	B
277	B
281	C
283	B
285	C
287	D
288	C
290	D
292	D
294	D
296	B
298	C

300	B
302	C
304	B
306	B
308	C
310	C
312	B
313	A
315	B
316	B
335	B
339	B
340	B
341	B
342	C
343	C
344	C
345	B
351	B
352	B
353	C
354	B
355	C
356	C
357	C
358	D
359	B
360	D
361	B
362	B
363	A
364	B
365	B
366	C

367	C
368	B
369	C
370	D
371	A
372	C
373	B
374	B
375	B
376	B
377	B
378	A
379	B
380	B
381	B
382	B
383	B
384	B
385	B
386	A
387	B

#### **ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ**

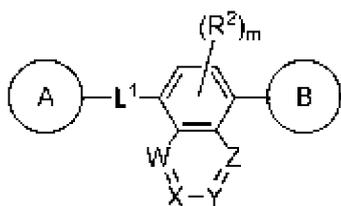
Данная заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в данный документе путем ссылки. Если существует противоречие между любой из включенных ссылок и данным описанием, то преимущество отдается описанию. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение явно не указано в данном документе. Любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с существованием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области техники узнают или смогут определить с использованием не более чем рутинных экспериментов многие эквиваленты конкретных

вариантов осуществления, описанных в данном документе. Объем вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе, не ограничивается приведенным выше описанием или примерами, а скорее соответствует прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что в настоящее описание могут быть внесены различные изменения и модификации, не выходящие за рамки сущности или объема настоящего изобретения, как определено в дальнейшей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (I):



(I) 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 одним или более R<sup>1</sup>;

каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C(R<sup>3a</sup>) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z независимо представляет собой N;

L<sup>1</sup> отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленгетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>; или

две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>;

R<sup>3a</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен

одним или более  $R^{11}$ ;

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

каждый  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл или  $-OR^A$ ; или  $R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или более  $R^7$ ;

каждый  $R^D$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил; каждый  $R^7$  представляет собой  $C_1-C_6$ -алкил, галоген, циано, оксо или  $-OR^{A1}$ ;

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

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

m равно 0, 1 или 2; и

x равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где каждый из A и B независимо представляет собой гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

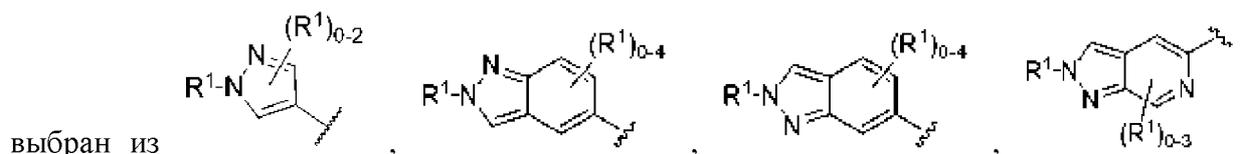
3. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

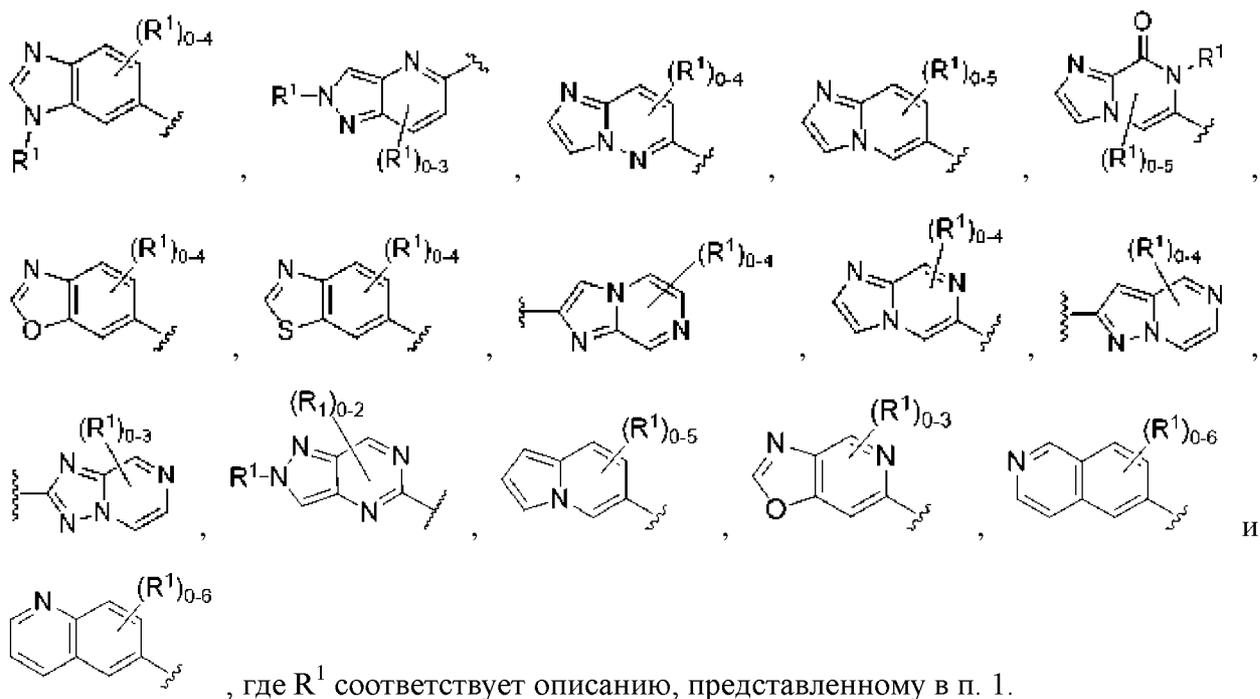
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

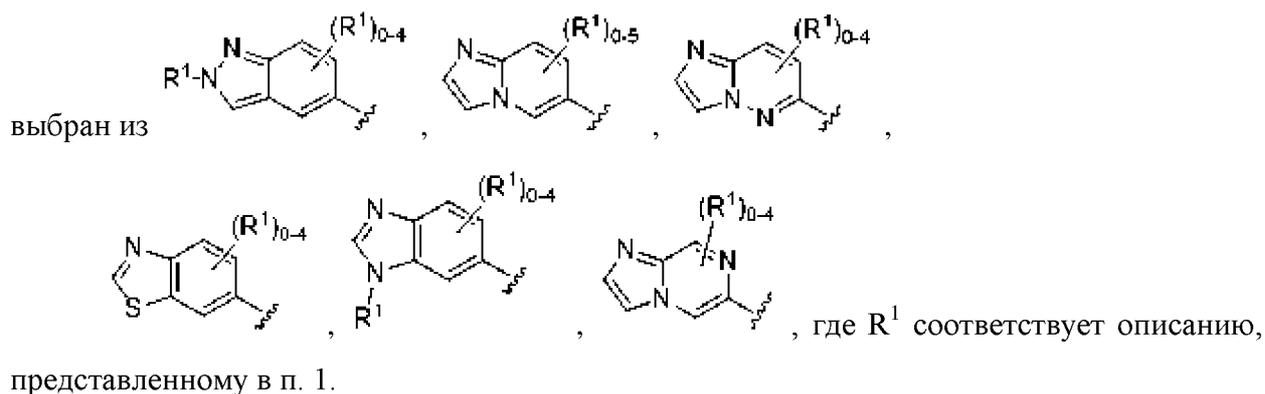
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо





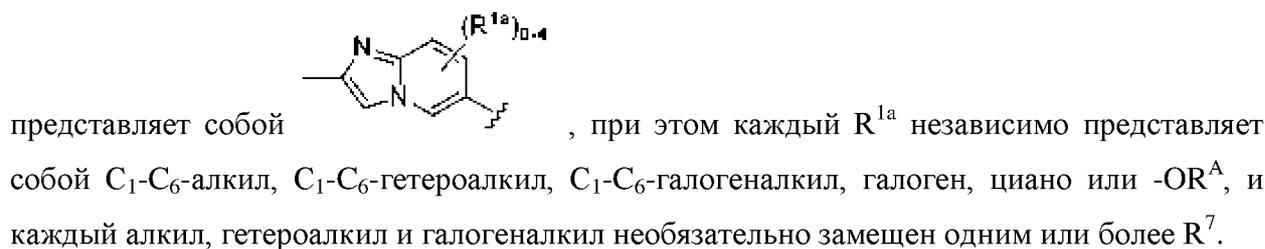
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

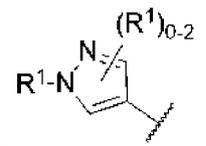


9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

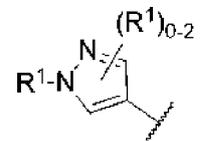
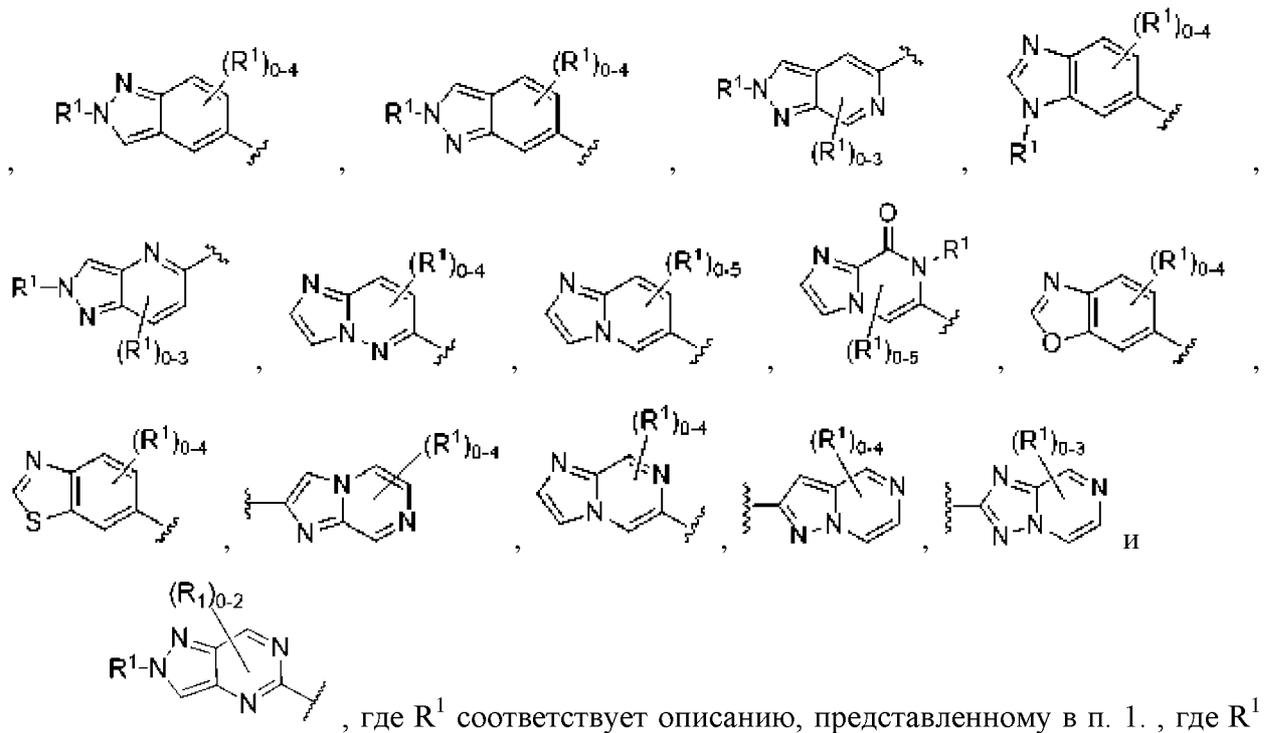


10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

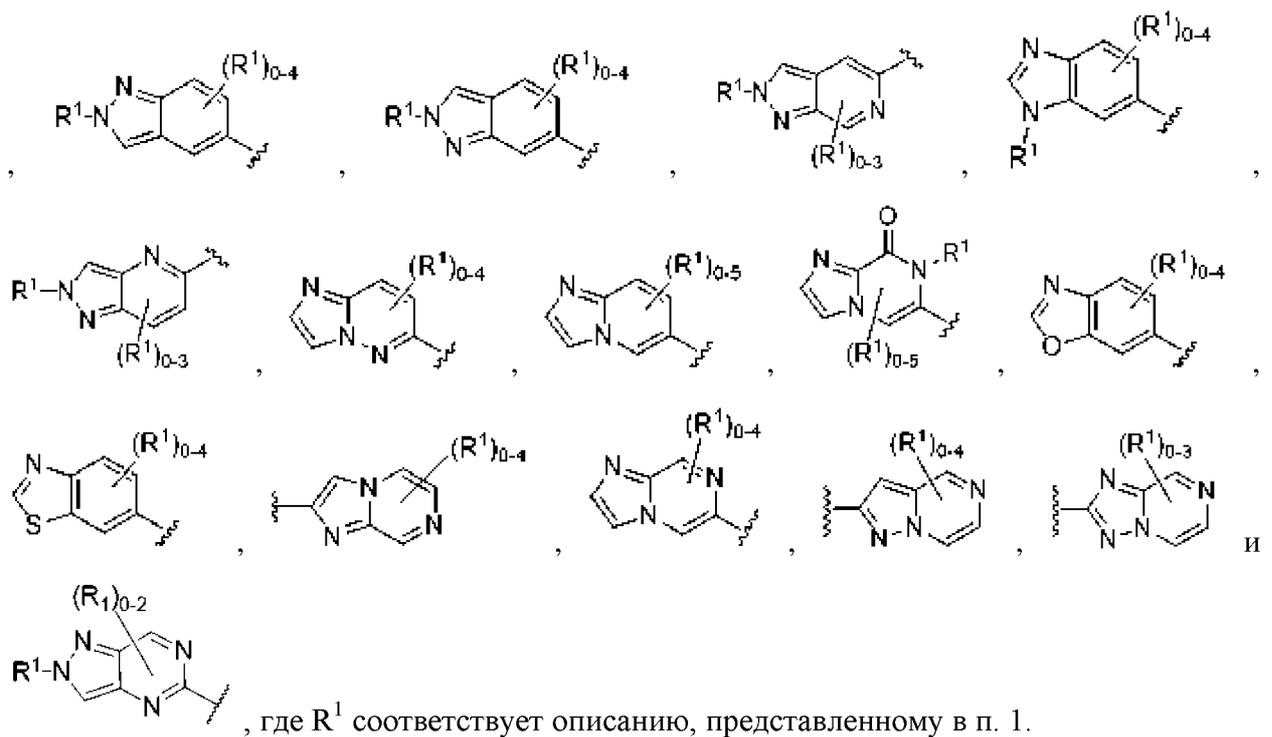




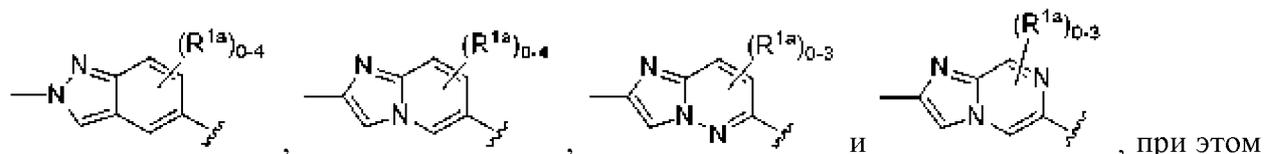
11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



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

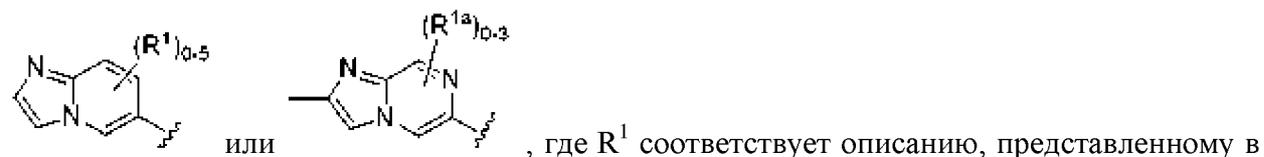


13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



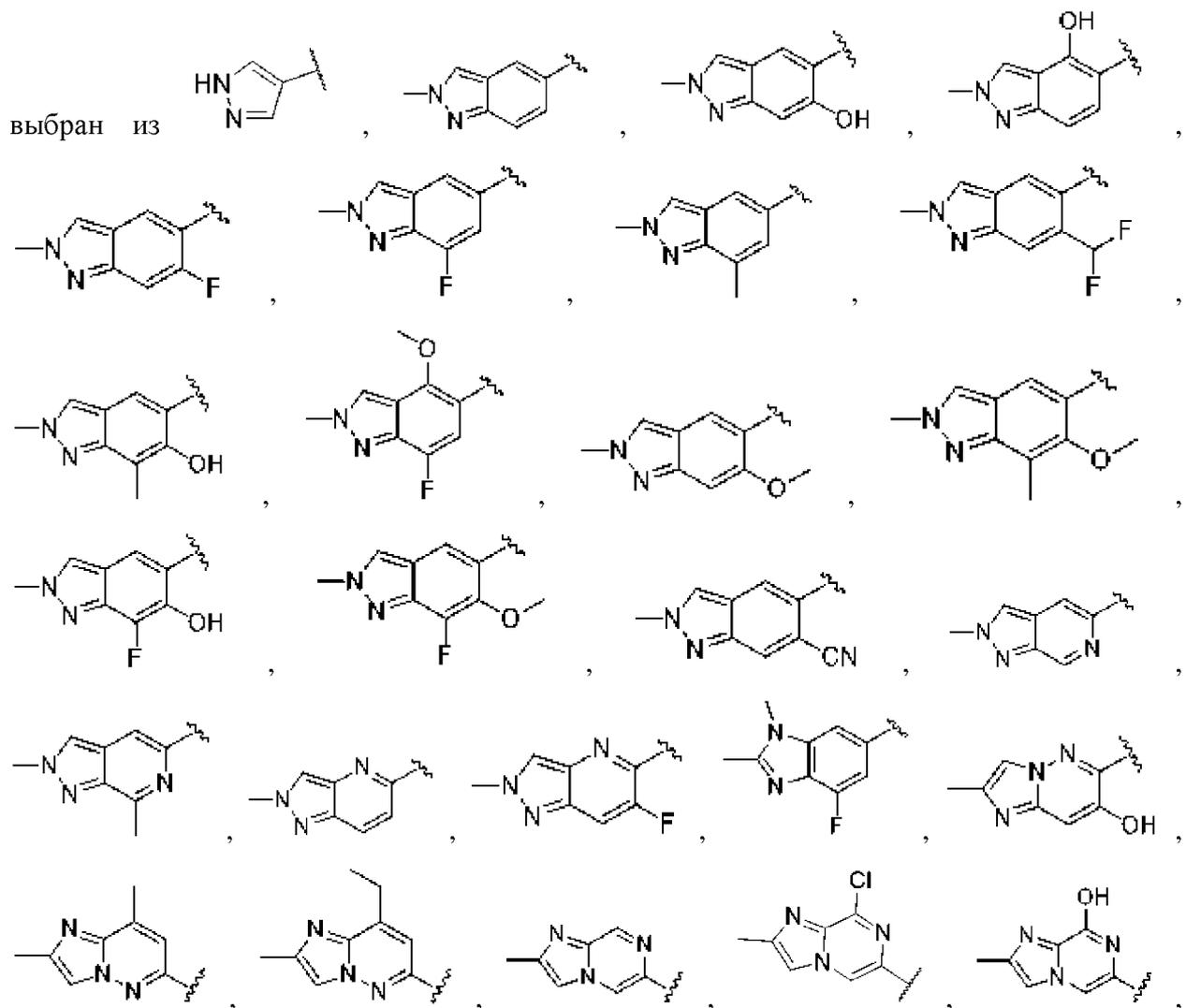
при этом каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, галоген, циано или  $-OR^A$ , и каждый алкил, гетероалкил и галогеналкил необязательно замещен одним или более  $R^7$ .

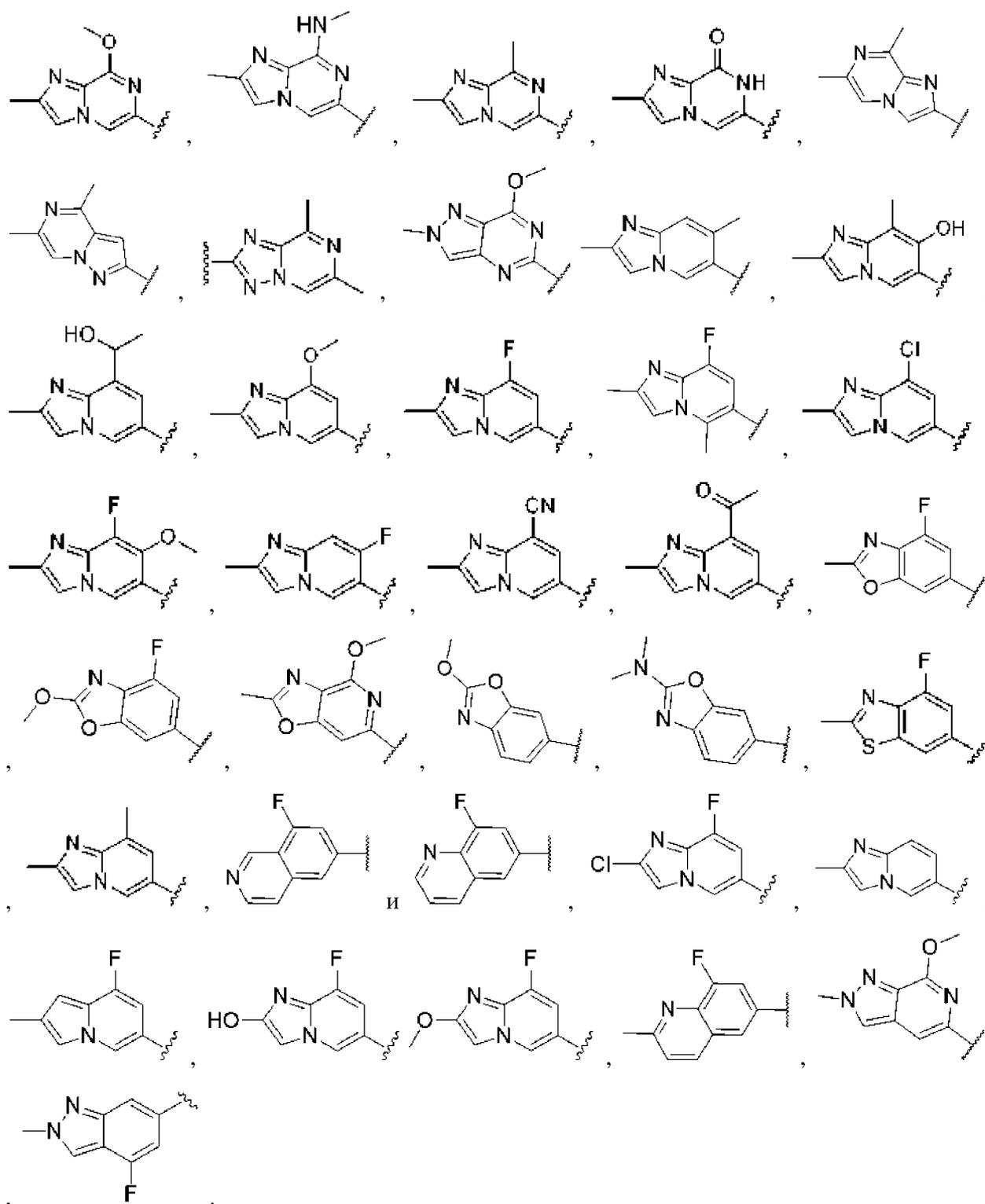
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой



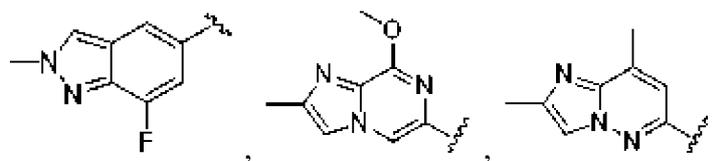
п. 1.

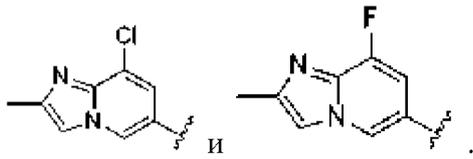
15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



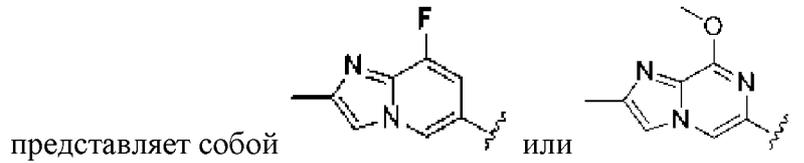


выбран из

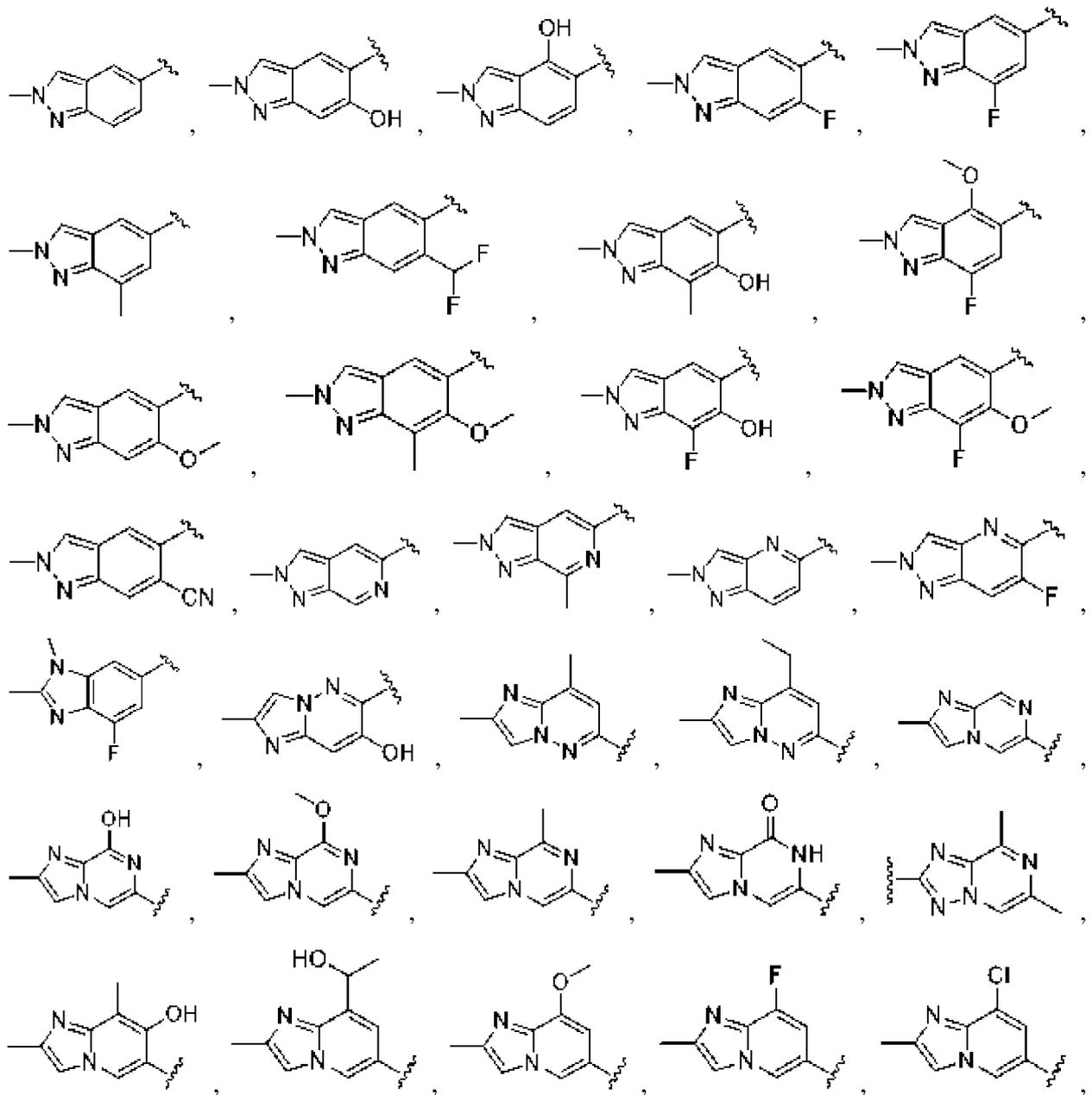


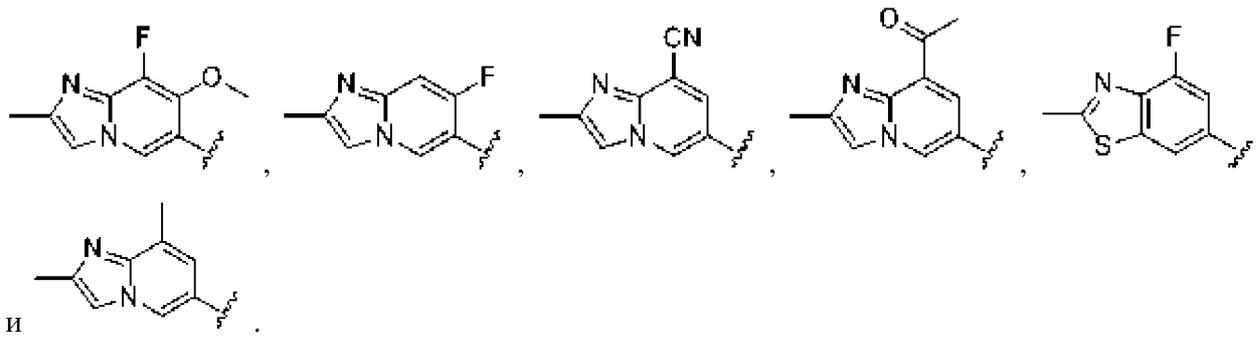


17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

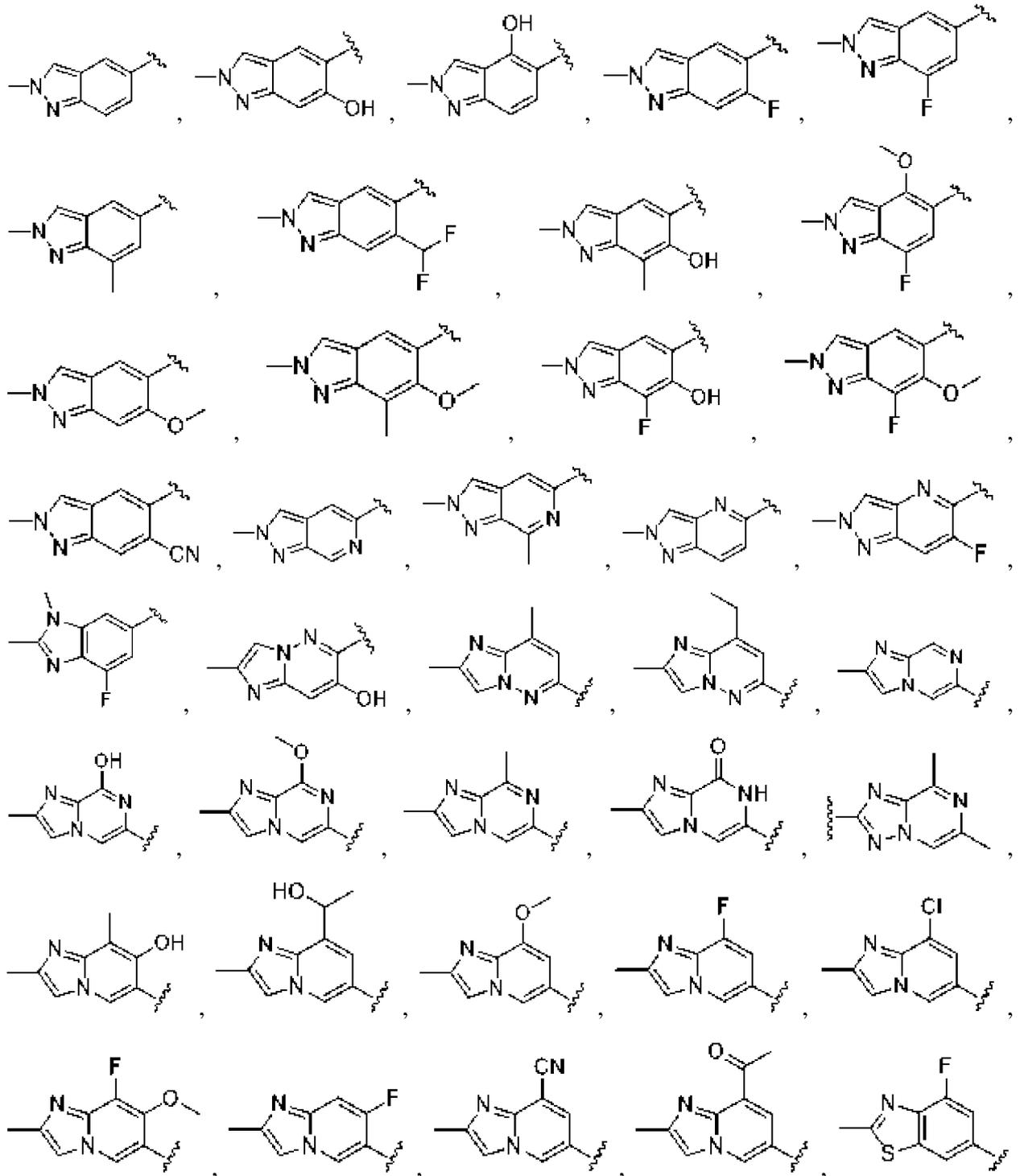


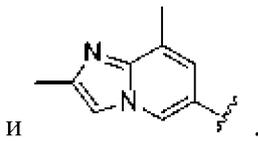
18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



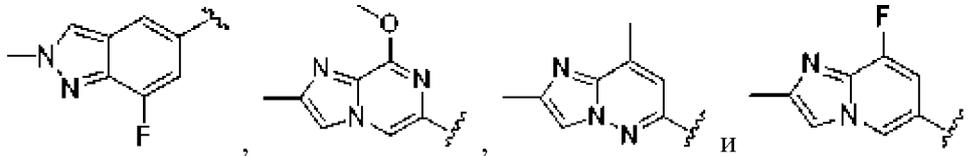


19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из

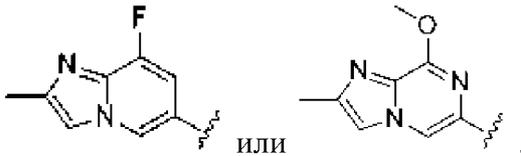




20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой

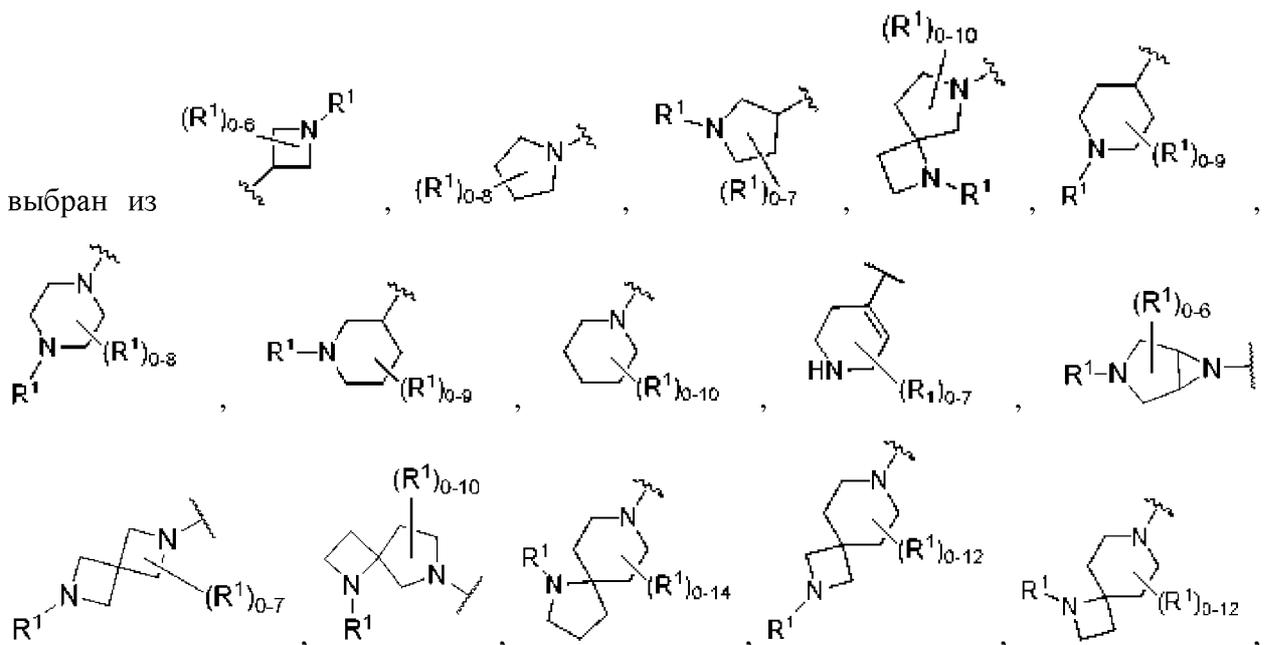


22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

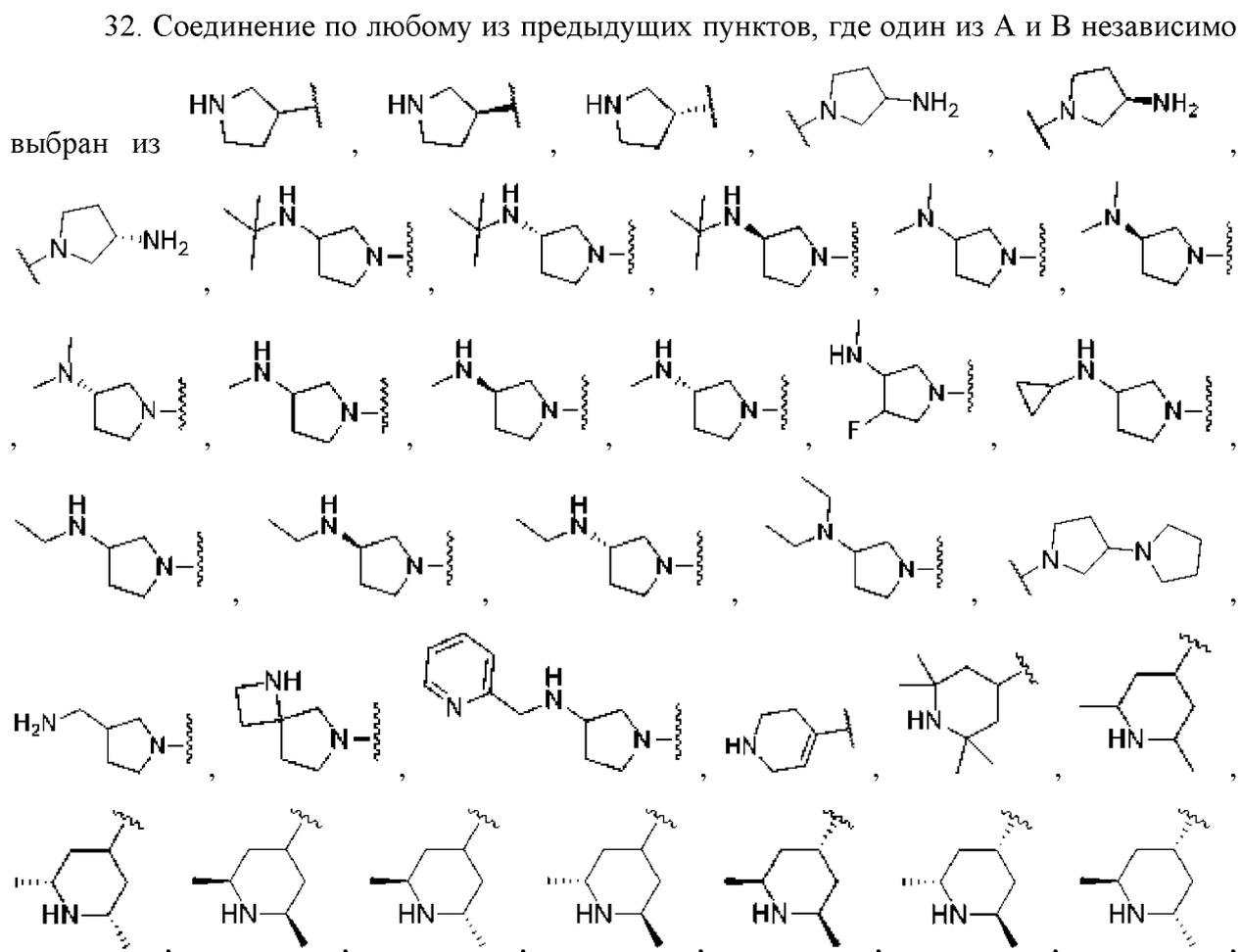
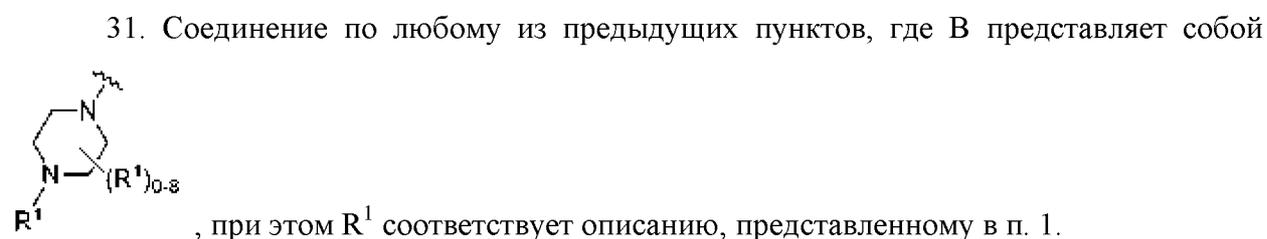
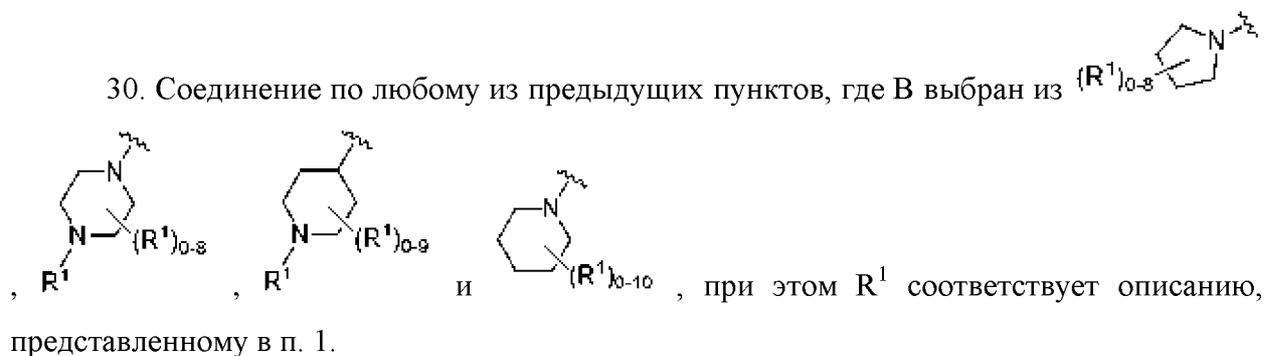
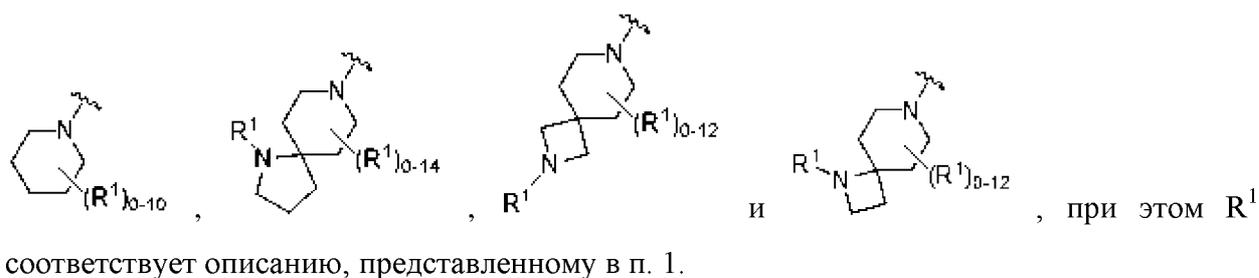
23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

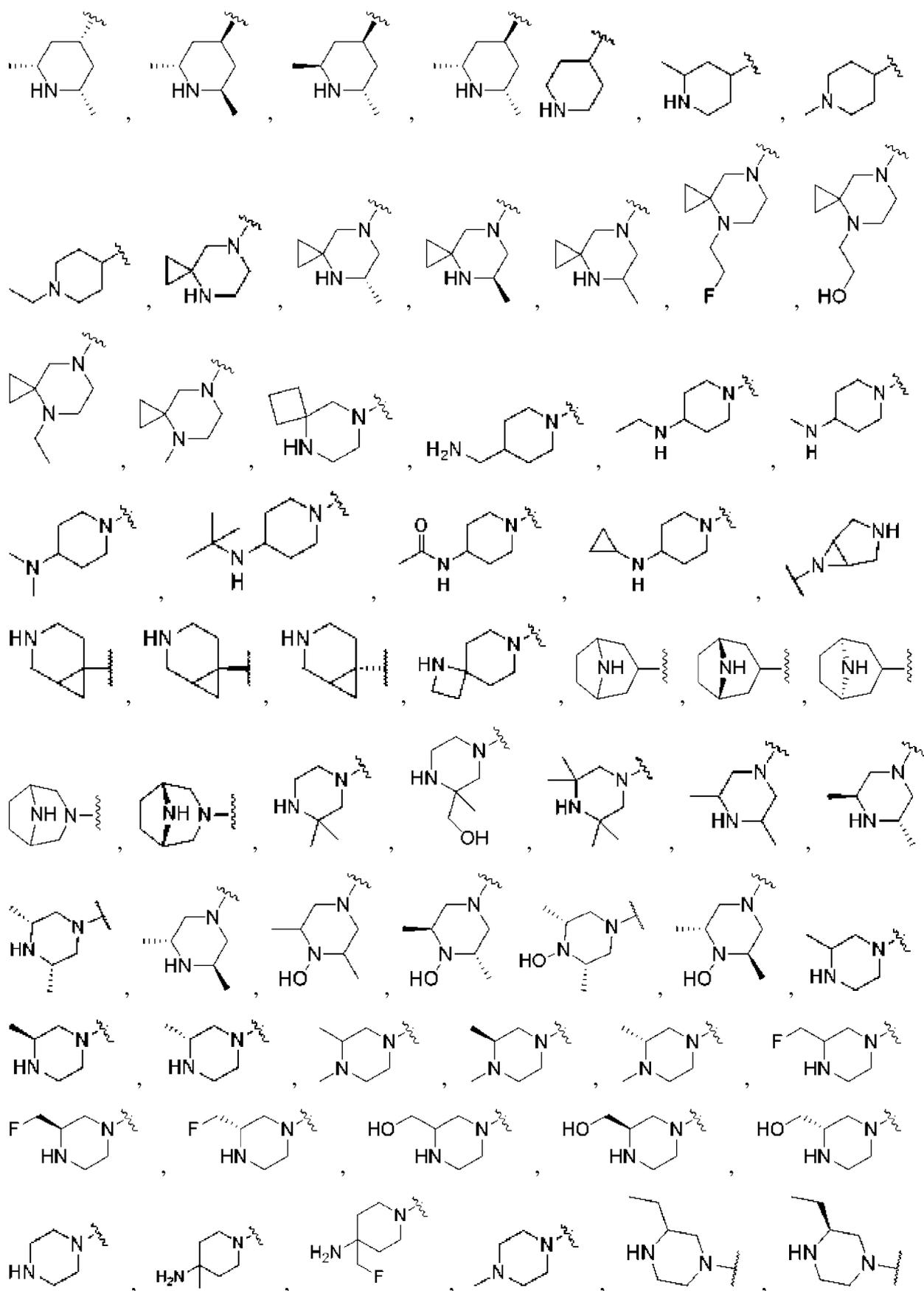
24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

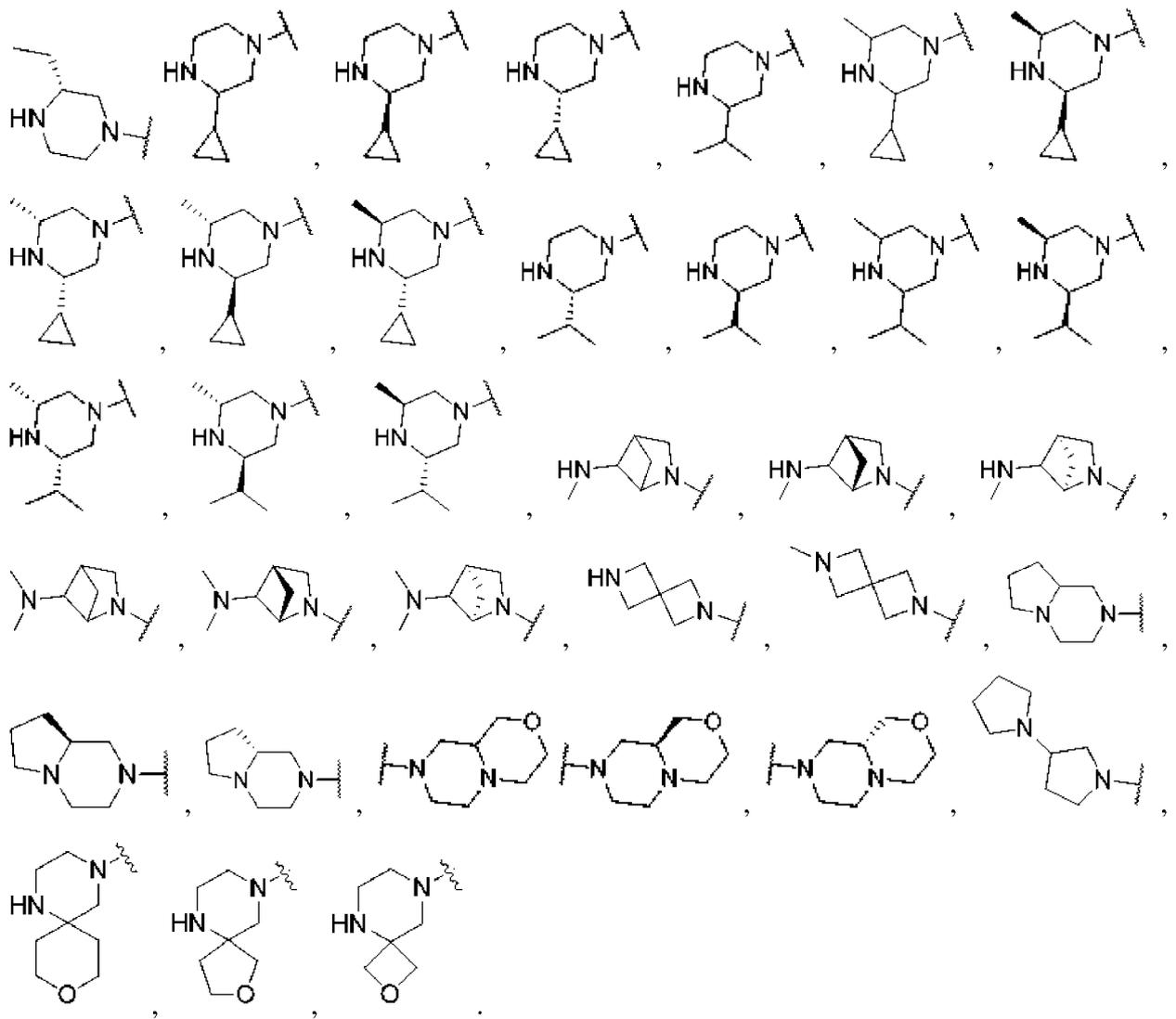
25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



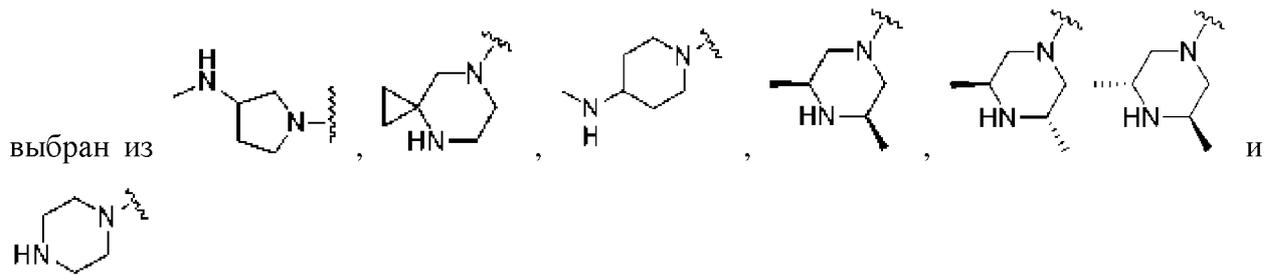




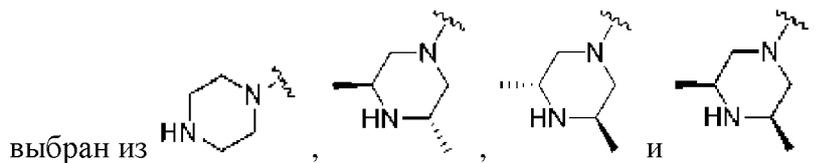




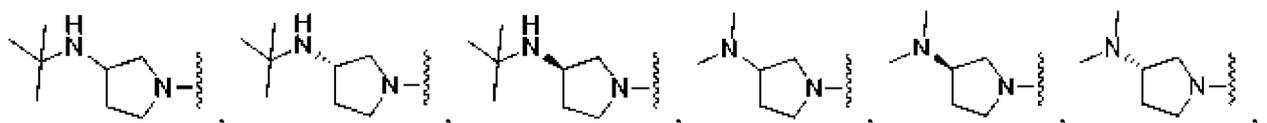
33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



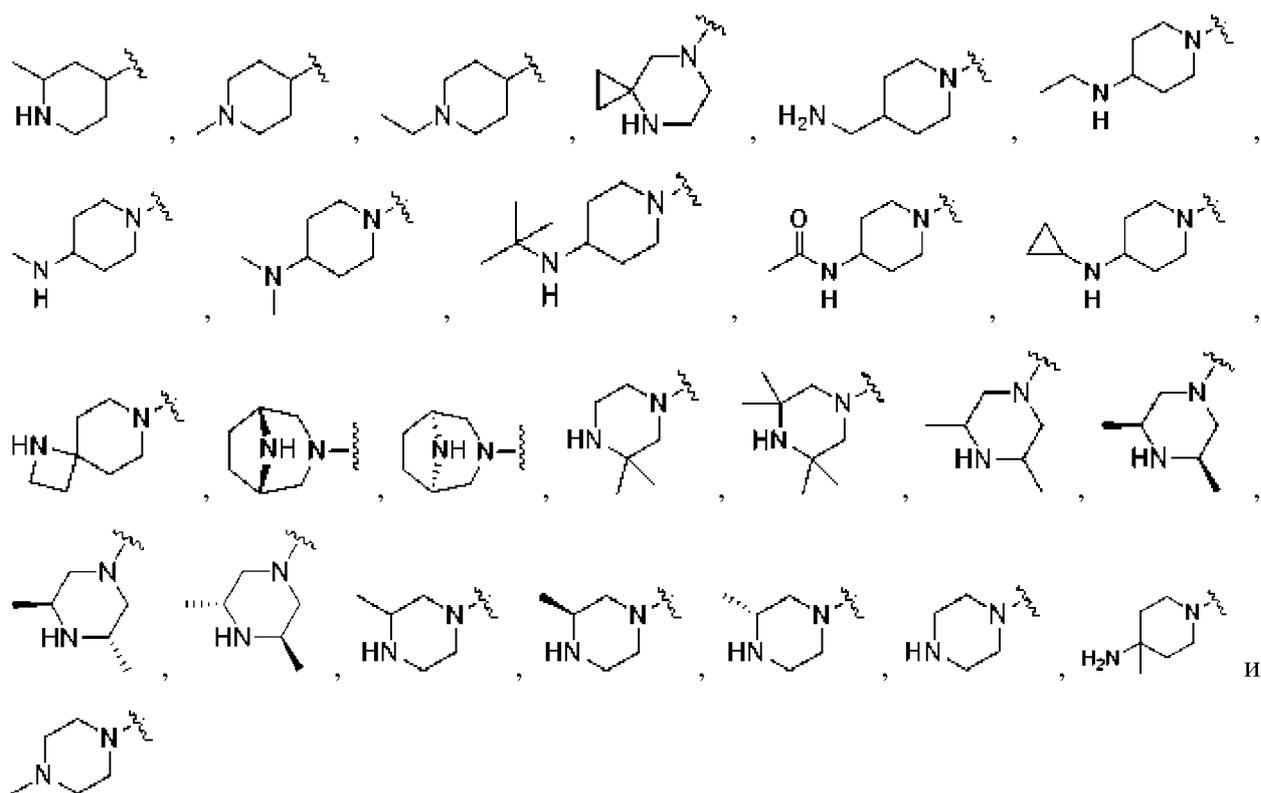
34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



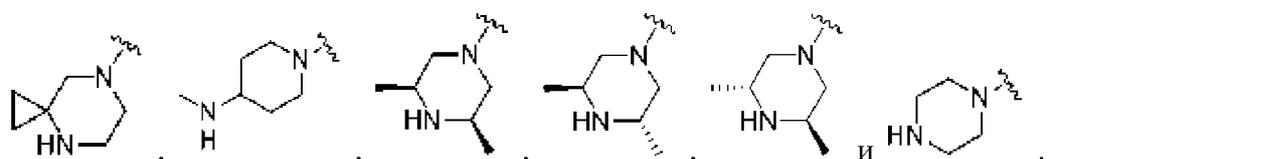
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из







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



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



39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $L^1$  отсутствует, представляет собой  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ .

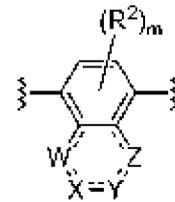
40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $L^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$ .

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где W представляет собой N.

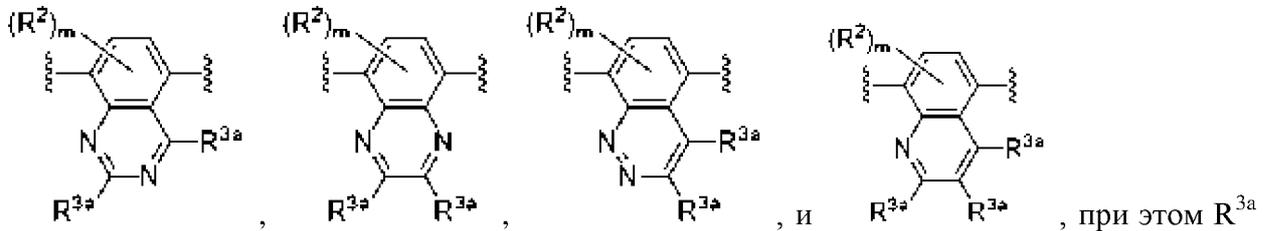
42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где по меньшей мере два из W, X, Y и Z независимо представляют собой N.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из W и X независимо представляет собой N.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

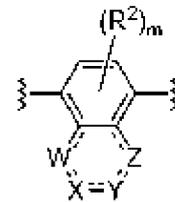


выбран из

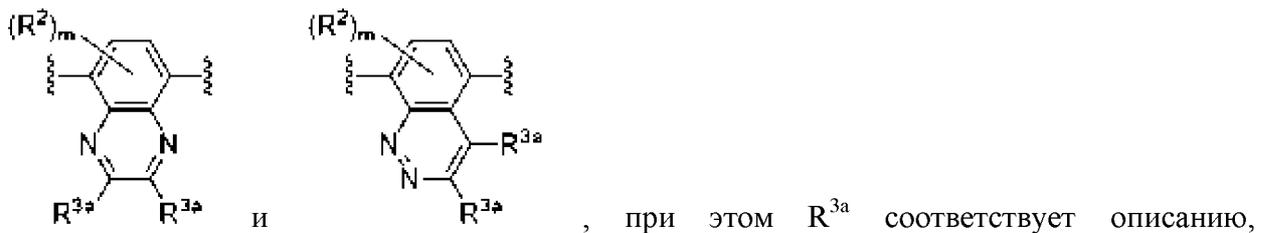


соответствует описанию, представленному в п. 1.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где



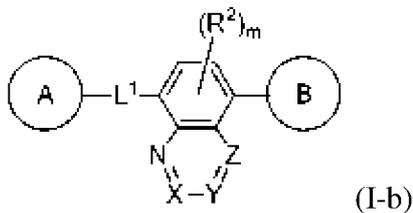
выбран из



представленному в п. 1.

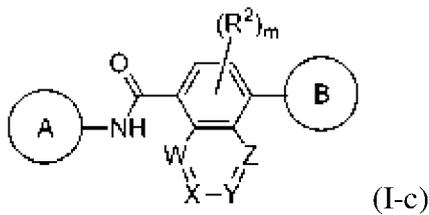
46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{3a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил.

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



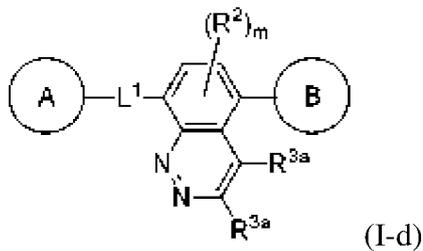
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B,  $L^1$ , X, Y, Z,  $R^2$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

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



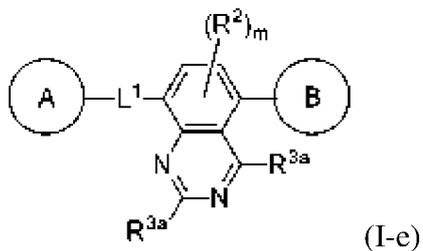
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, W, X, Y, Z,  $R^2$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

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



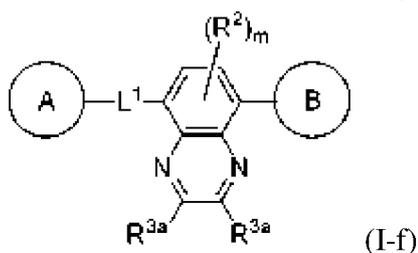
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B,  $L^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

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



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B,  $L^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (I-f):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B,  $L^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

52. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

A представляет собой гетероарил (например, бициклический гетероарил), необязательно замещенный  $R^1$ ;

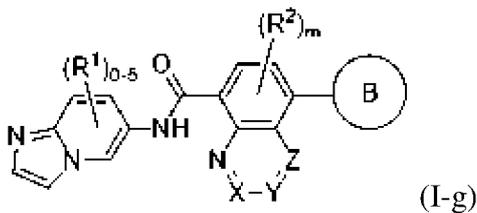
B представляет собой гетероциклил (например, моноциклический гетероциклил), необязательно замещенный одним или более  $R^1$ ;

$L^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)$ ; и

$R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил;

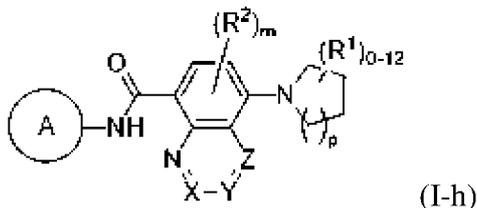
где каждый из  $R^1$  и  $R^8$  соответствует описанию, представленному в п. 1.

53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (I-g):



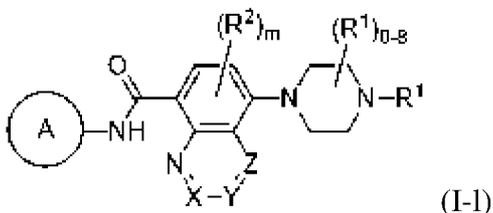
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из, B, X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

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



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где p равно 0, 1, 2 или 3, и каждый из A, X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ , m, p и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (I) представляет собой соединение по формуле (I-l):

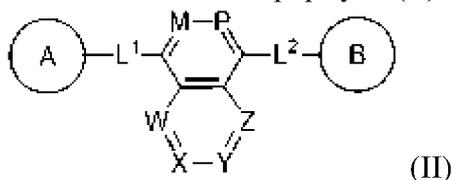


или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где p равно 0, 1, 2 или 3, и каждый из A, X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$ , m и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из соединения, указанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,

гидрат, таутомер или стереоизомер.

57. Соединение по формуле (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 одним или более R<sup>1</sup>;

каждый из M и P независимо представляет собой C(R<sup>2</sup>) или N, где по меньшей мере один из M и P независимо представляет собой N;

каждый из W, X, Y и Z независимо представляет собой C(R<sup>3</sup>) или N, где по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой N;

каждый из L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> независимо отсутствует, представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>;

или  
две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup> или -C(O)R<sup>D</sup>;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup> или -C(O)R<sup>D</sup>;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил,

гетероарил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^BR^C$ ,  $-NR^BC(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^BR^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_xR^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ;

каждый  $R^A$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил,  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-C(O)R^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ;

каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил,  $C_1-C_6$  гетероалкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $C_1-C_6$  алкиленарил или  $C_1-C_6$  алкиленгетероарил,  $-OR^A$ ,  $-C(O)NR^BR^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$  или  $-S(O)_xR^D$ ; или

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

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

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

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

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

x равно 0, 1 или 2.

58. Соединение по п. 57, где каждый из A и B независимо представляет собой гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

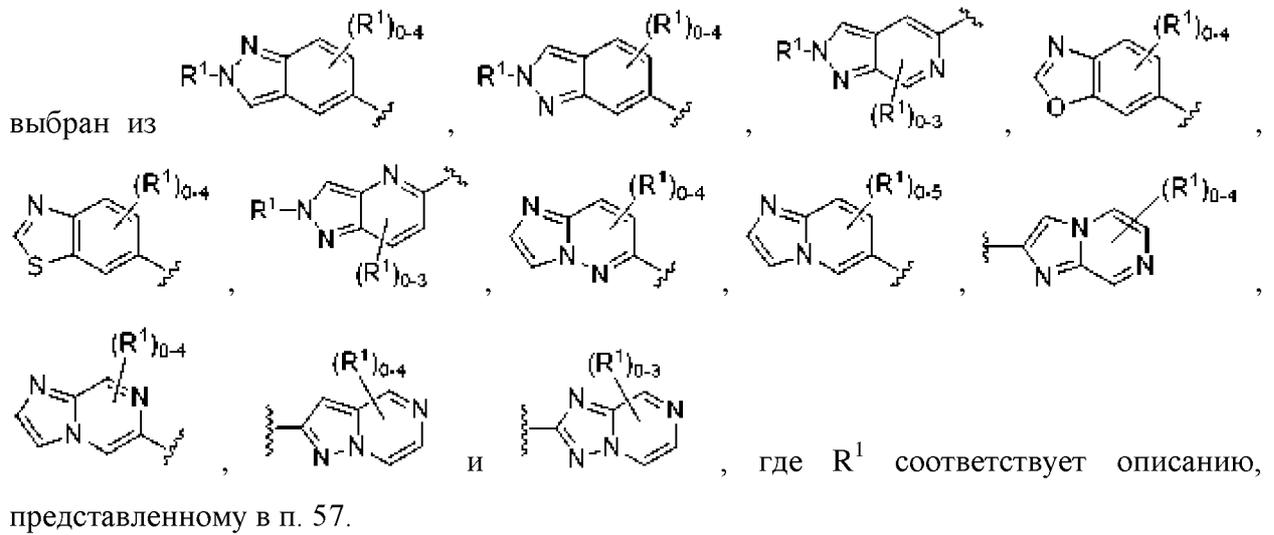
59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

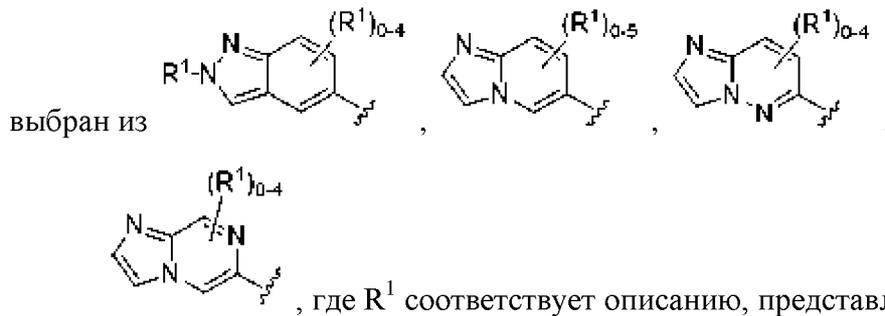
61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из A и B независимо



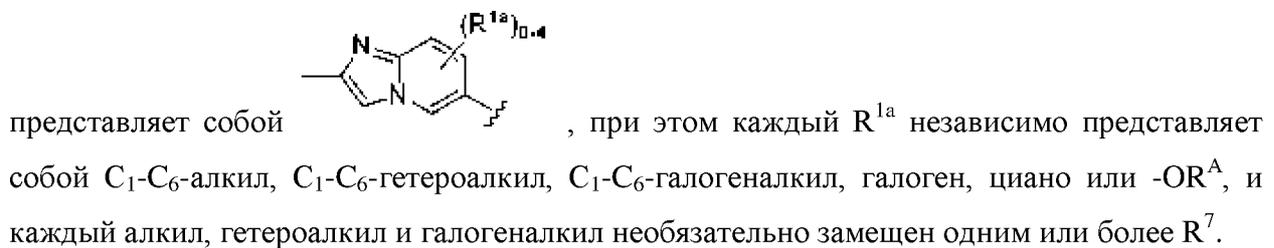
64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



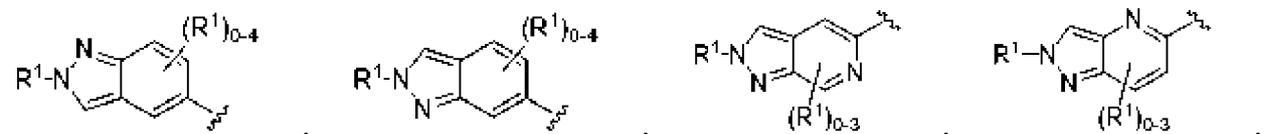
65. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



66. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



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

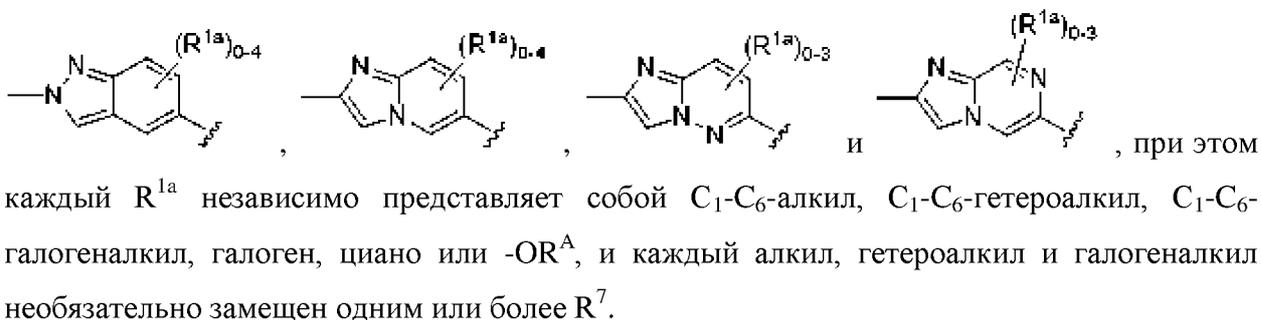




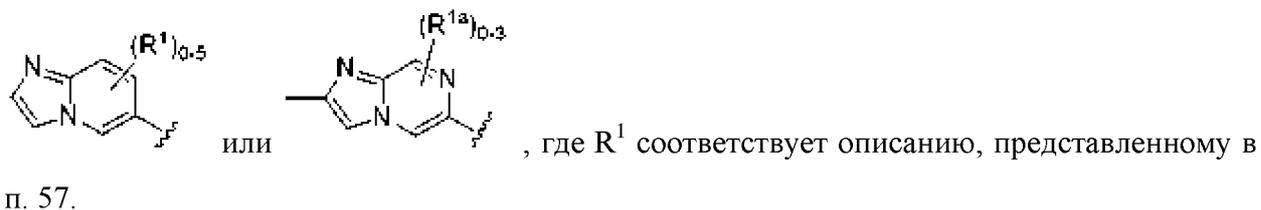
68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из



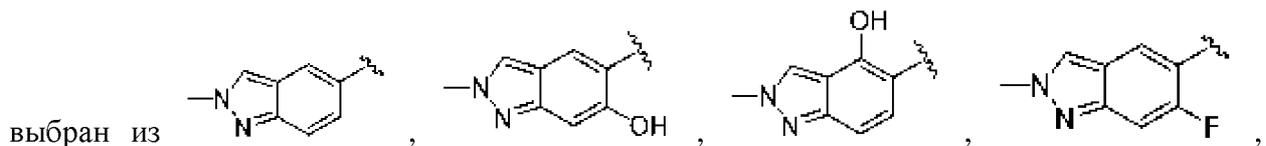
69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

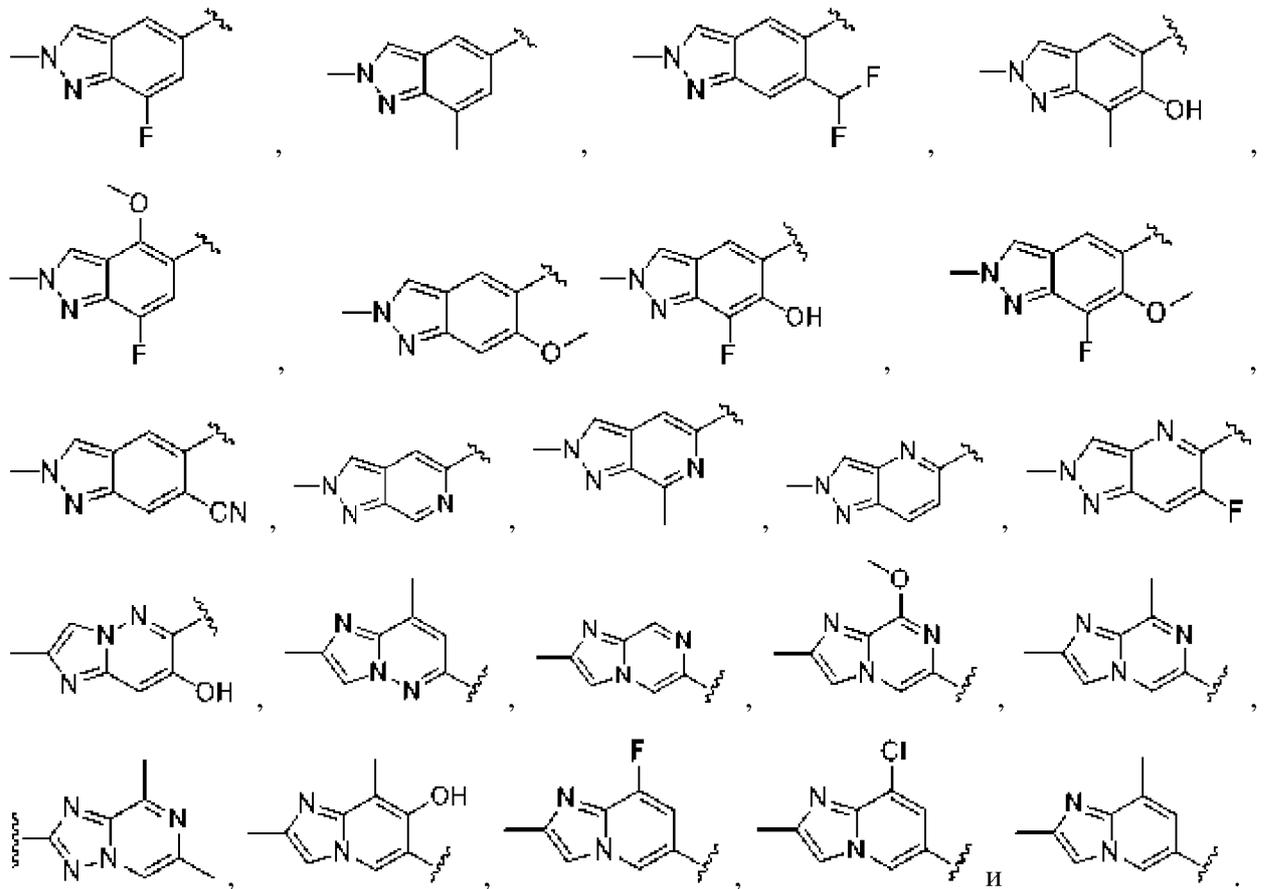


70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой

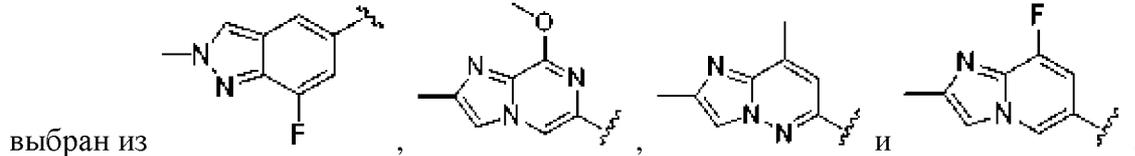


71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

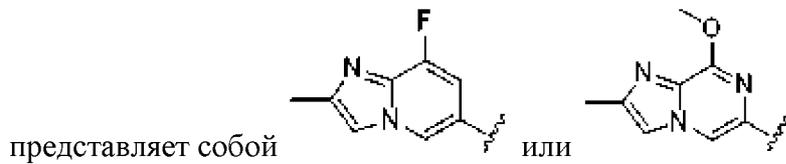




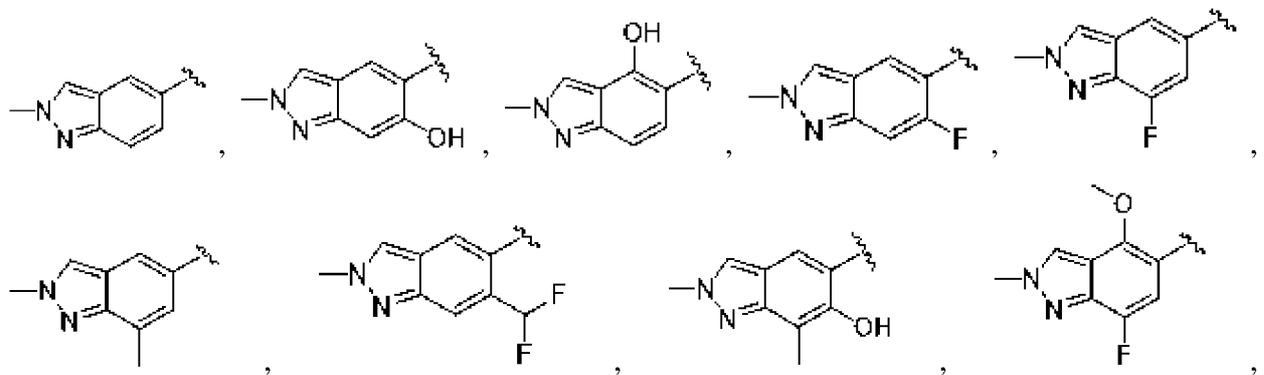
72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

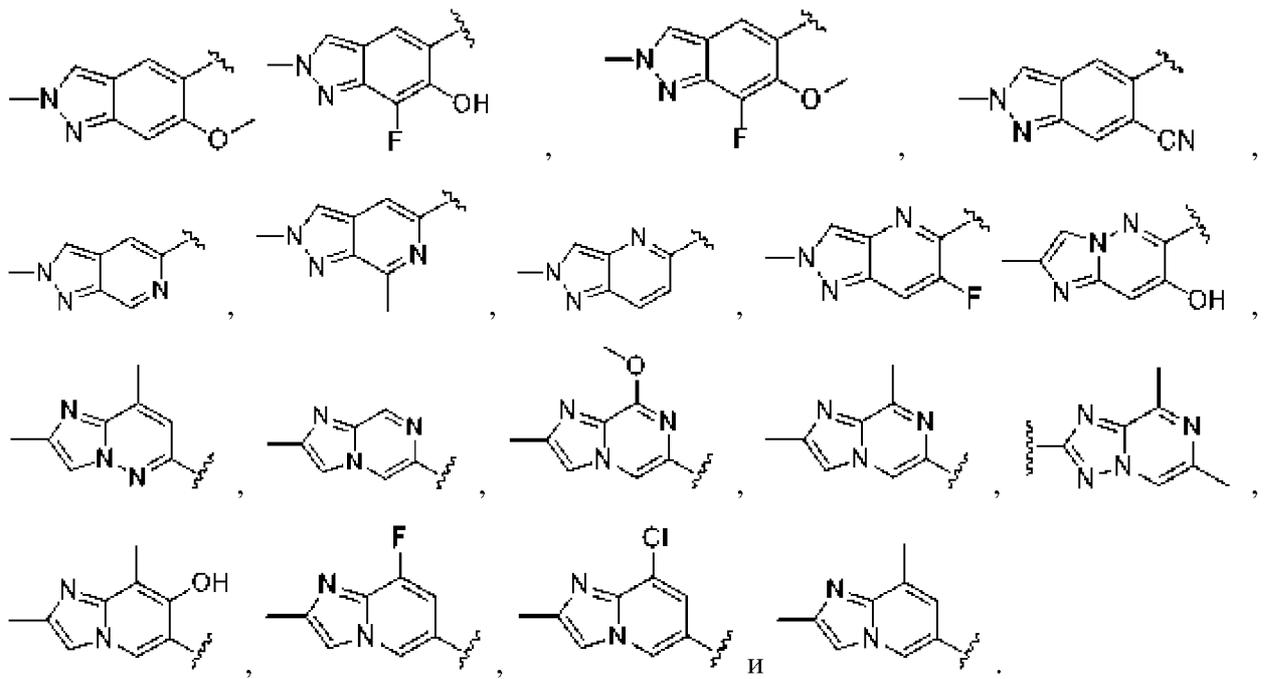


73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

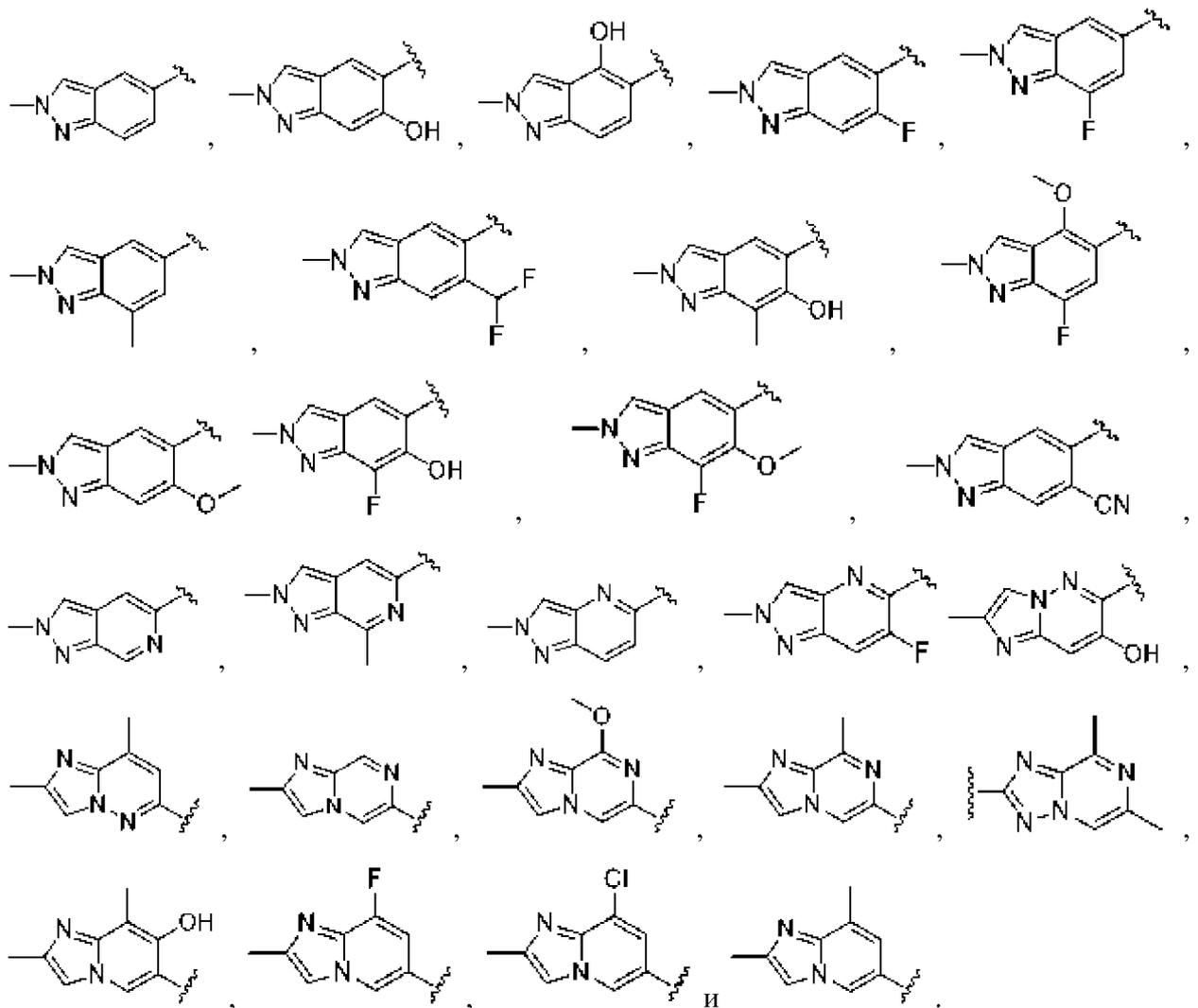


74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

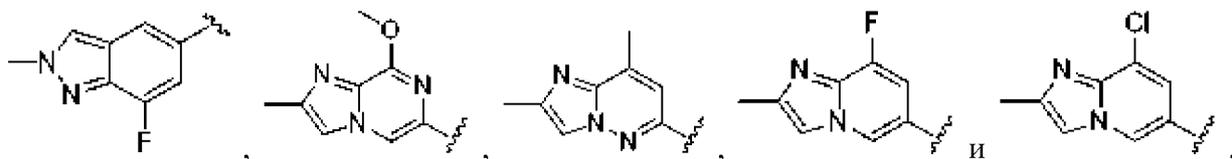




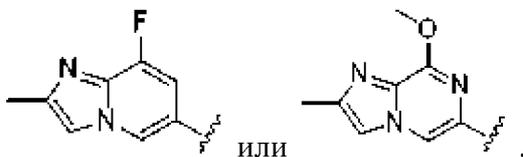
75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из



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



77. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой

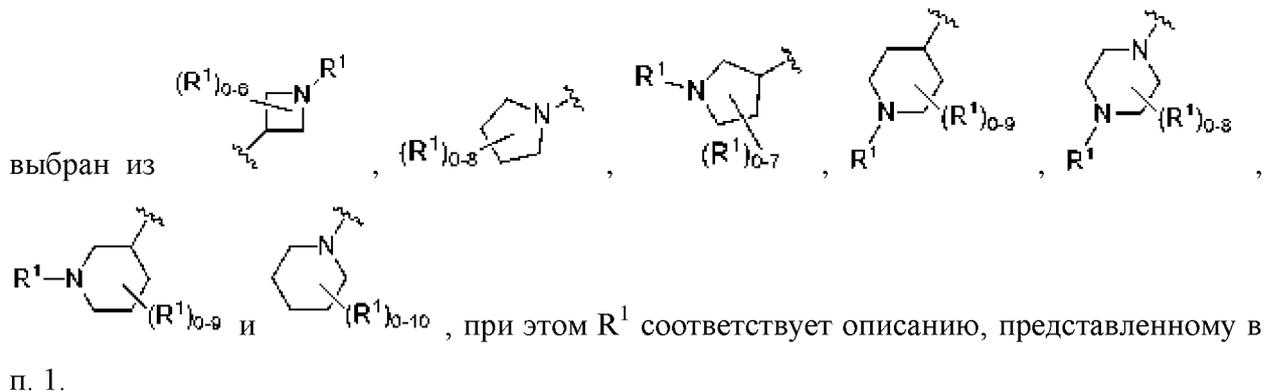


78. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой моноциклический гетероцикл или бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

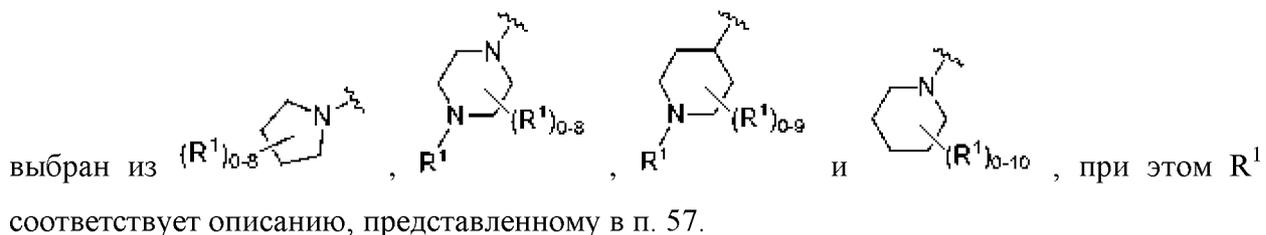
79. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой азотсодержащий гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

80. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо представляет собой 4-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

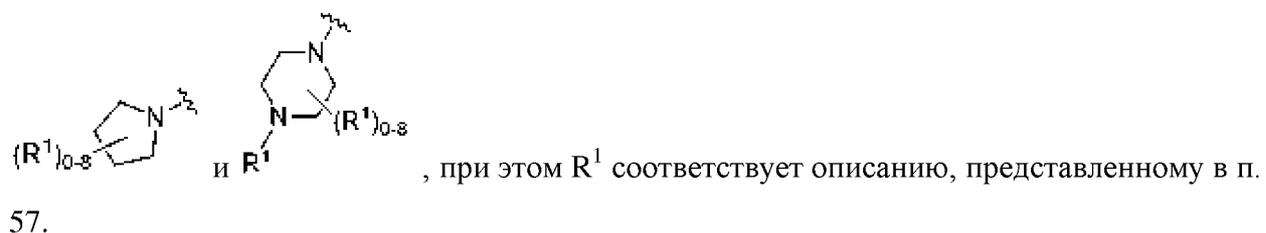
81. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

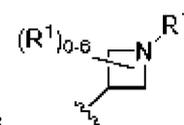


82. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

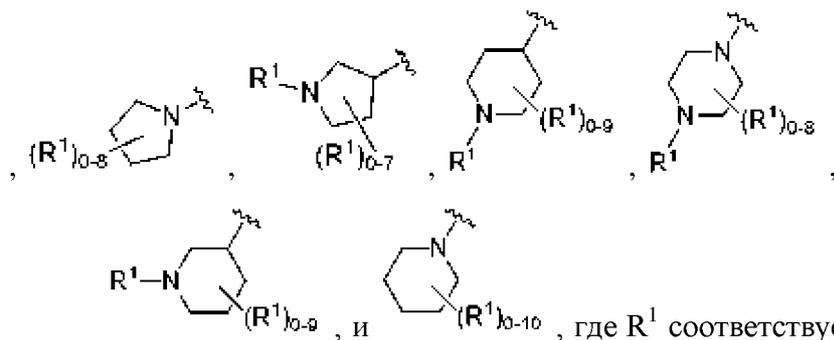


83. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В выбран из

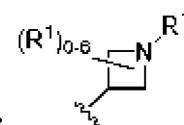




84. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из



в п. 57.

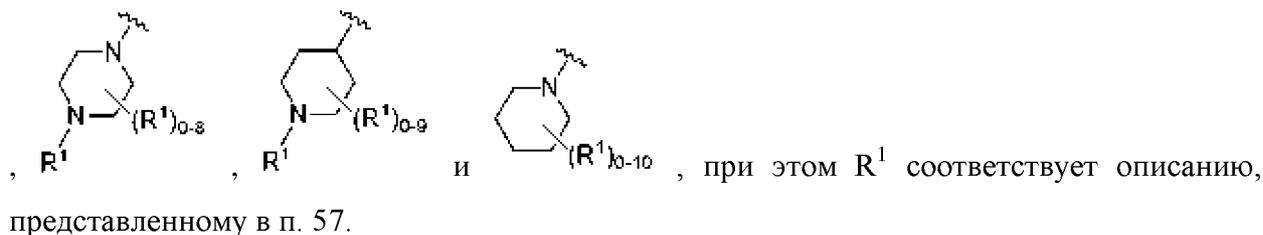


85. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из



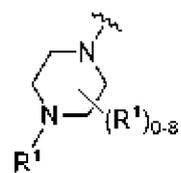
, при этом  $R^1$  соответствует описанию, представленному в п. 57.

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



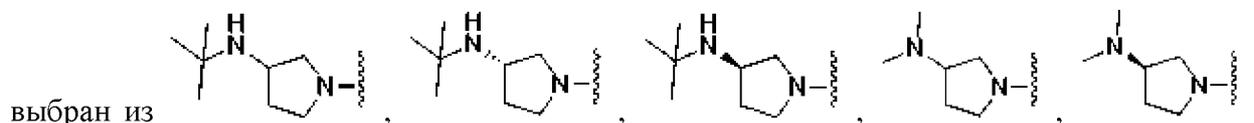
, при этом  $R^1$  соответствует описанию, представленному в п. 57.

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

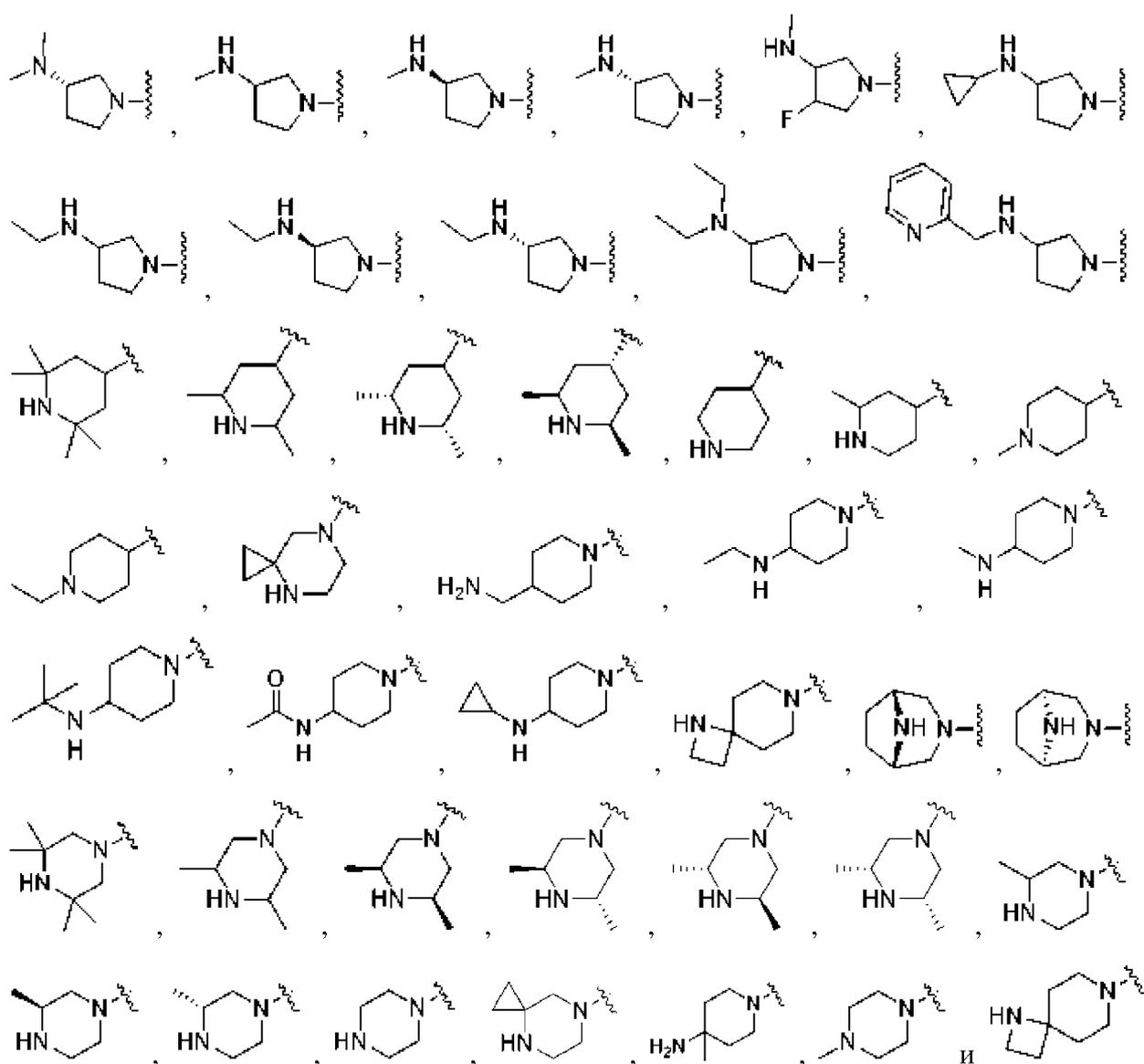


, где  $R^1$  соответствует описанию, представленному в п. 57.

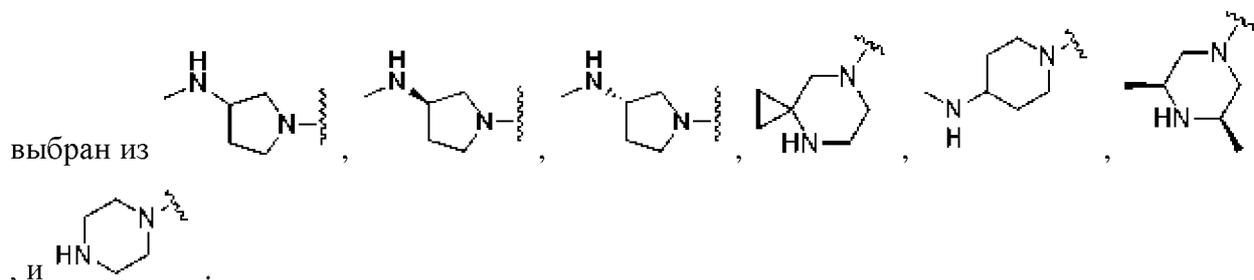
88. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



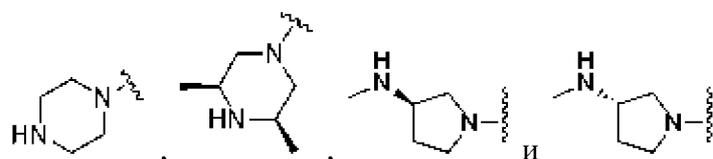
выбран из



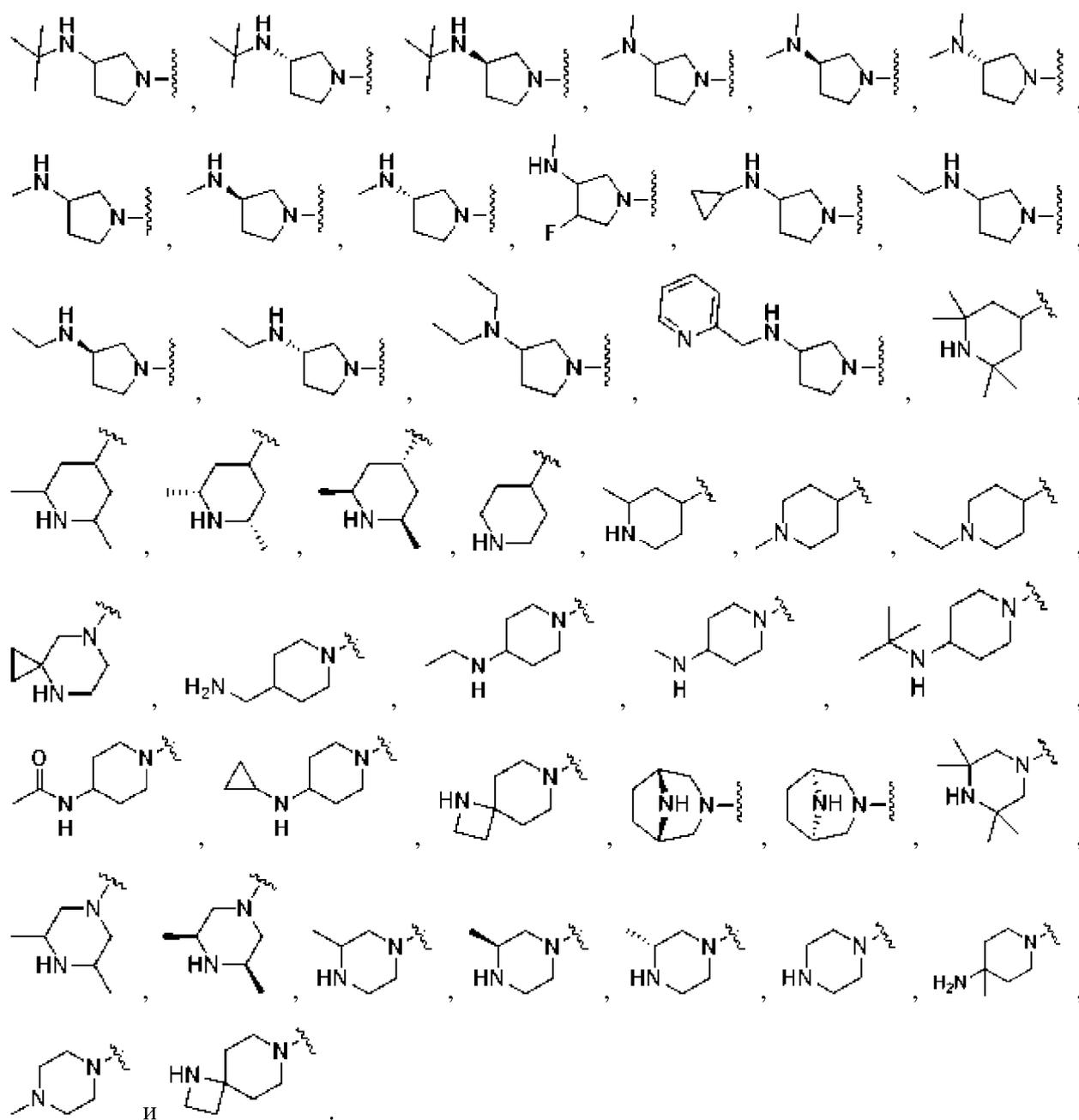
89. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо



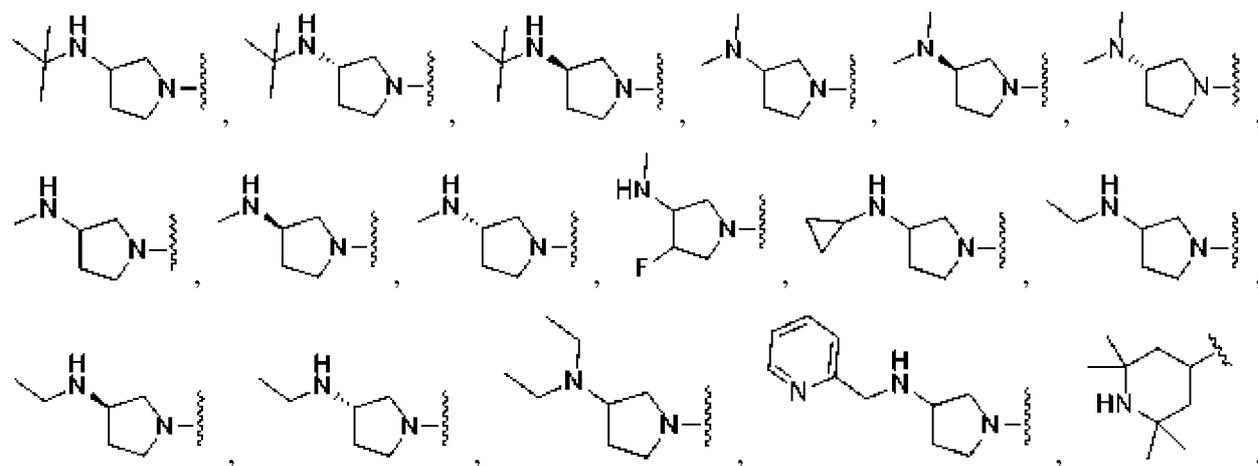
90. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В выбран из

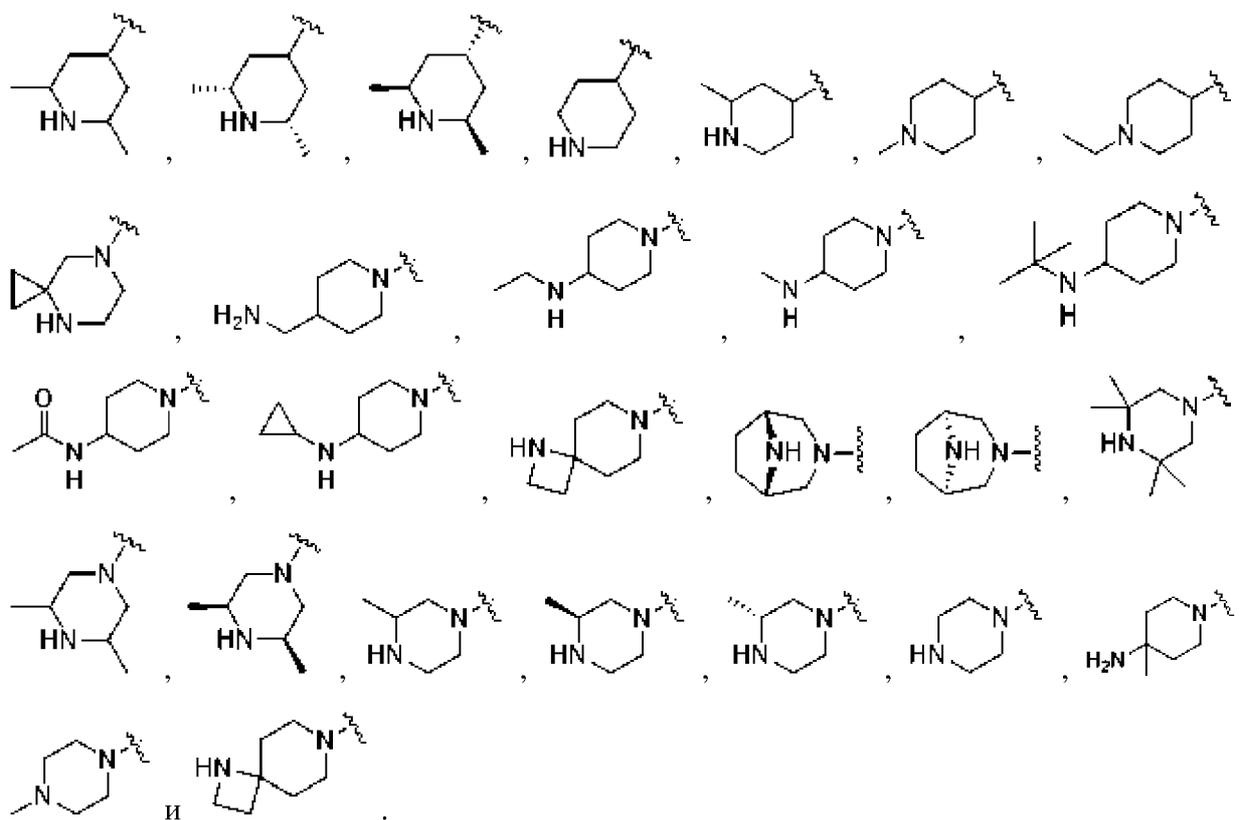


91. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А выбран из

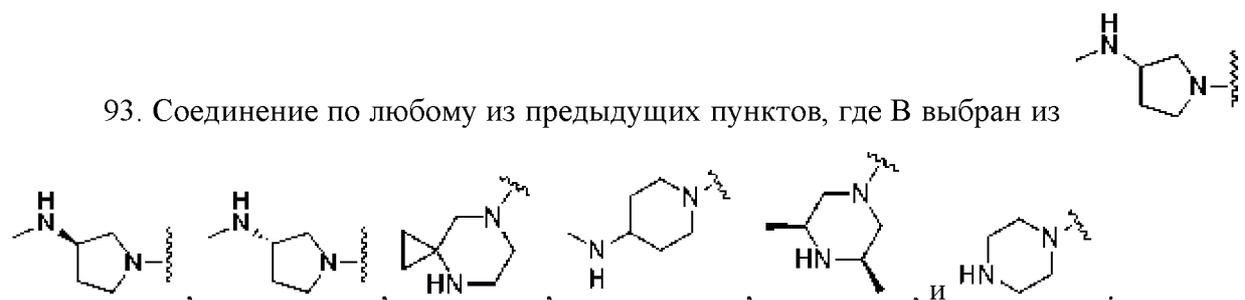


92. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из

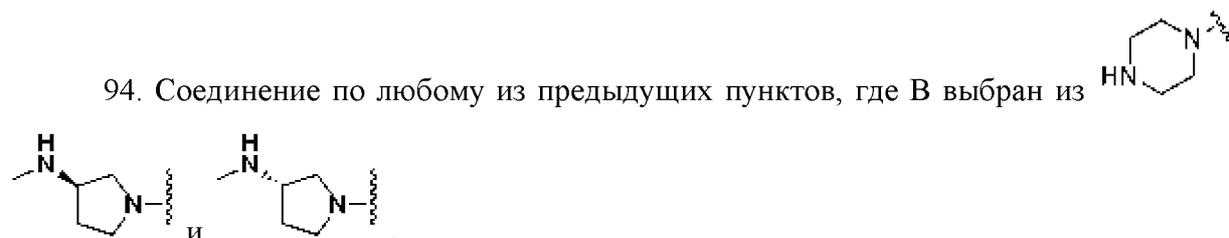




93. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где В выбран из



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



95. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ .

96. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует, представляет собой  $-N(R^4)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^4)-$ .

97. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из  $L^1$  и  $L^2$  независимо отсутствует.

98. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $L^1$  представляет собой  $-C(O)N(R^4)-$ .

99. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $L^2$  отсутствует.

100. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $L^1$  представляет собой -

$C(O)NH$ - и  $L^2$  отсутствует.

101. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где каждый из  $M$  и  $P$  независимо представляет собой  $C(R^2)$  (например,  $CH$ ).

102. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $M$  представляет собой  $C(R^2)$  (например,  $CH$ ), а  $P$  представляет собой  $N$ .

103. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $M$  представляет собой  $N$ , а  $P$  представляет собой  $C(R^2)$  (например,  $CH$ ).

104. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $W$  независимо представляет собой  $N$ .

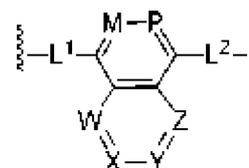
105. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $X$  представляет собой  $N$ .

106. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $Y$  представляет собой  $N$ .

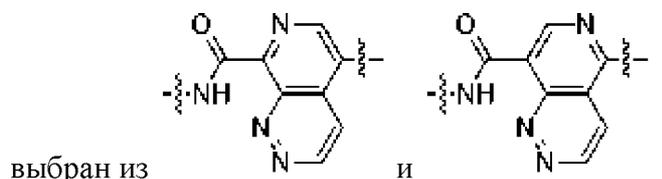
107. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $Z$  представляет собой  $N$ .

108. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где один из  $W$  и  $X$  независимо представляет собой  $N$ .

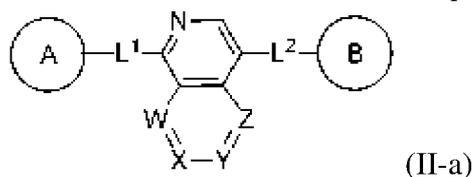
109. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где два из  $W$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо представляют собой  $N$ .



110. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

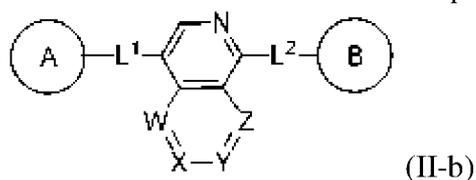


111. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (II-a):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из  $A$ ,  $B$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $M$ ,  $P$ ,  $L^1$ ,  $L^2$  и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 57.

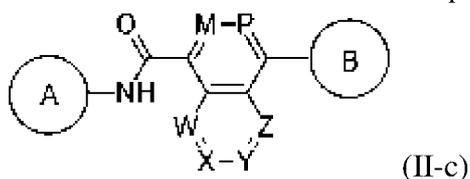
112. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (II-b):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или

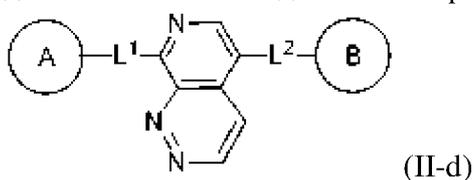
стереоизомер, где каждый из A, B, W, X, Y, Z, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 57.

113. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (II-c):



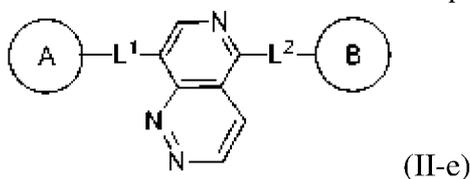
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, W, X, Y, Z, M, P и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 57.

114. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (II-d):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 57.

115. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение по формуле (II) представляет собой соединение по формуле (II-e):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где каждый из A, B, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> и их подварианты соответствуют описанию, представленному в п. 1.

116. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение выбрано из любого из соединений, указанных в таблице 2, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

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

118. Соединение по любому из пп. 1-118 или фармацевтическая композиция по п. 117, где соединение изменяет целевую нуклеиновую кислоту (например, РНК, например, пре-мРНК).

119. Соединение по любому из пп. 1-118 или фармацевтическая композиция по п. 117, где соединение связывается с целевой нуклеиновой кислотой (например, РНК, например, пре-мРНК).

120. Соединение по любому из пп. 1-118 или фармацевтическая композиция по п. 117, где соединение стабилизирует целевую нуклеиновую кислоту (например, РНК, например, пре-мРНК).

121. Соединение по любому из пп. 1-118 или фармацевтическая композиция по п. 117, где соединение увеличивает сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью кПЦР.

122. Соединение по любому из пп. 1-118 или фармацевтическая композиция по п. 117, где соединение уменьшает сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью кПЦР в %.

123. Способ образования комплекса, содержащего компонент сплайсосомы (например, главный компонент сплайсосомы или вспомогательный компонент сплайсосомы), нуклеиновую кислоту (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) и соединение по формуле (I), (II) или (III), описанные в данном документе:

включающий приведение в контакт нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК) с соединением по формуле (I), (II) или (III).

124. Способ по п. 123, в котором компонент сплайсосомы рекрутируют в нуклеиновую кислоту в присутствии соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или композиции.

125. Способ изменения конформации нуклеиновой кислоты (например, ДНК, РНК, например, пре-мРНК), включающий приведение нуклеиновой кислоты в контакт с соединением по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой солью или композицией.

126. Способ по п. 125, в котором изменение включает образование выпуклости в нуклеиновой кислоте.

127. Способ по п. 125, в котором изменение включает стабилизацию выпуклости в нуклеиновой кислоте.

128. Способ по п. 125, в котором изменение включает уменьшение выпуклости в нуклеиновой кислоте.

129. Способ по любому из пп. 64-67, в котором нуклеиновая кислота содержит сайт сплайсинга.

130. Способ лечения заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту соединения по формуле (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или композиции.

131. Способ по п. 130, в котором заболевание или нарушение включает пролиферативное заболевание (например, рак, доброкачественное новообразование или

ангиогенез).

132. Способ по любому из пп. 130-131, в котором пролиферативное заболевание представляет собой рак.

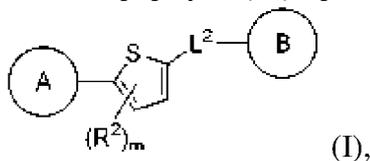
133. Способ по любому из пп. 130-132, в котором пролиферативное заболевание включает аденокистозную карциному, колоректальный рак, лейкоз, рак легких, рак предстательной железы, рак молочной железы или рак яичников.

134. Способ по п. 130, в котором заболевание или нарушение включает неврологическое заболевание или нарушение, аутоиммунное заболевание или нарушение, иммунодефицитное заболевание или нарушение, лизосомное заболевание или нарушение накопления, сердечно-сосудистое заболевание или нарушение, метаболическое заболевание или нарушение, респираторное заболевание или нарушение, заболевание или нарушение почек или инфекционное заболевание.

135. Способ по п. 134, в котором заболевание или нарушение включает неврологическое заболевание или нарушение.

136. Способ по п. 134, в котором заболевание или нарушение включает болезнь Хантингтона.

137. Способ лечения пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения по формуле (III) или композиции, содержащей соединение по формуле (III) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, при этом соединение по формуле (III) представляет собой:



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 одним или более R<sup>1</sup>;

L<sup>2</sup> отсутствует, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>3</sup>)-, -N(R<sup>3</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>3</sup>)-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более R<sup>4</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>;

или  
две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил,

гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^5$ ;

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

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

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$  или  $-C(O)OR^D$ ;

каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил,  $C_2$ - $C_6$ -алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано,  $-OR^A$ ,  $-NR^B R^C$ ,  $-NR^B C(O)R^D$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NR^B R^C$ ,  $-C(O)R^D$ ,  $-C(O)OR^D$ ,  $-SR^E$  или  $-S(O)_x R^D$ , где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^{11}$ ;

каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или галоген;

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

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

каждый из  $R^B$  и  $R^C$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил,  $-OR^A$ , где каждый алкил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил необязательно замещен одним или более  $R^7$ ; или

$R^B$  и  $R^C$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный гетероциклил или гетероарил, где каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более  $R^7$ ;

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

$m$  равно 0, 1 или 2; и

$x$  равно 0, 1 или 2.

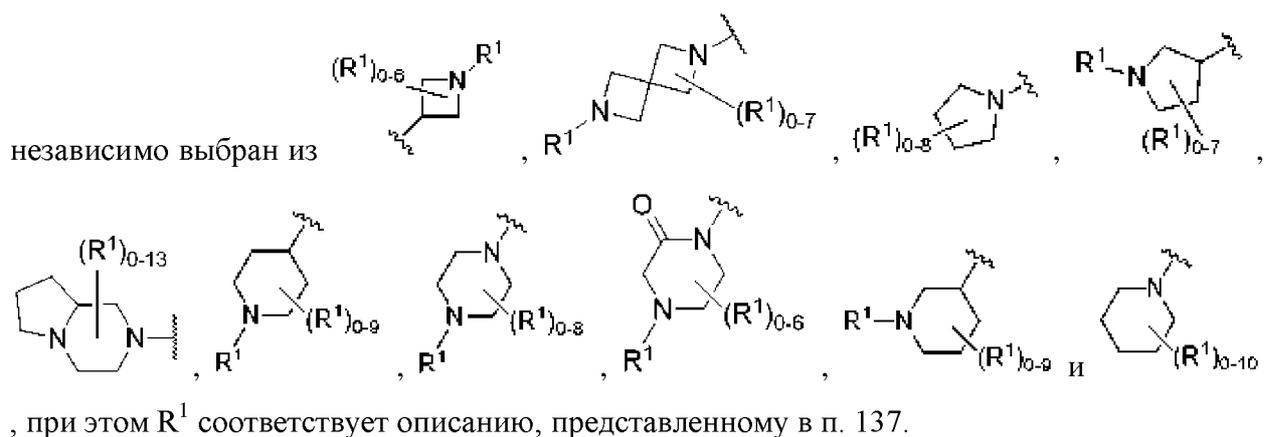
138. Способ по п. 137, в котором один из А и В независимо представляет собой моноциклический гетероциклил или бициклический гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

139. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В независимо представляет собой азотсодержащий гетероциклил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

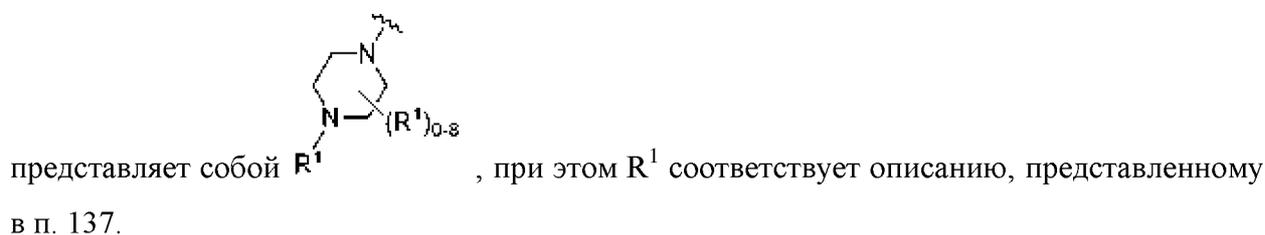
140. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В независимо представляет собой 4-8-членный гетероциклил, необязательно замещенный

одним или более  $R^1$ .

141. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В



142. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В



143. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором А выбран из



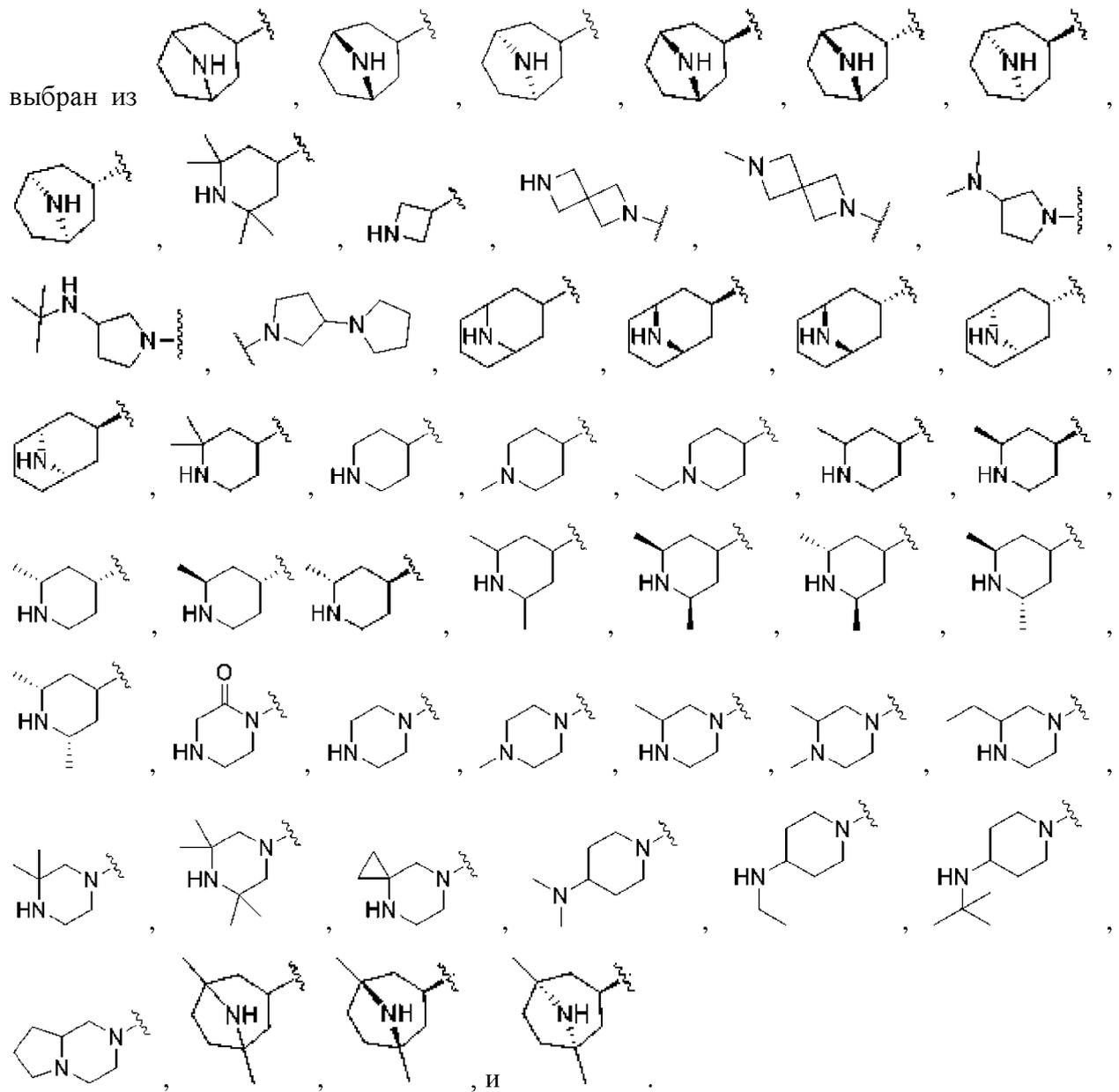
144. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором В выбран из



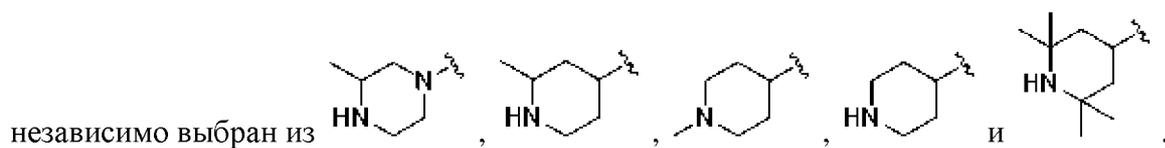
145. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором А представляет собой



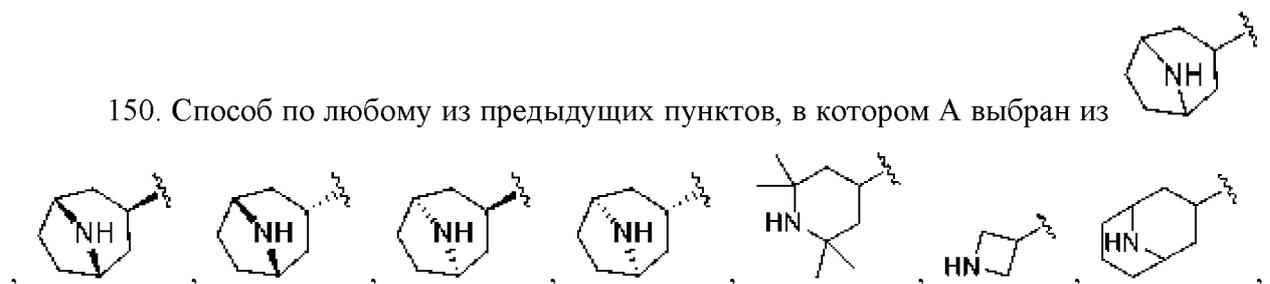
146. Способ по любому из предыдущих пунктов, где один из А и В независимо

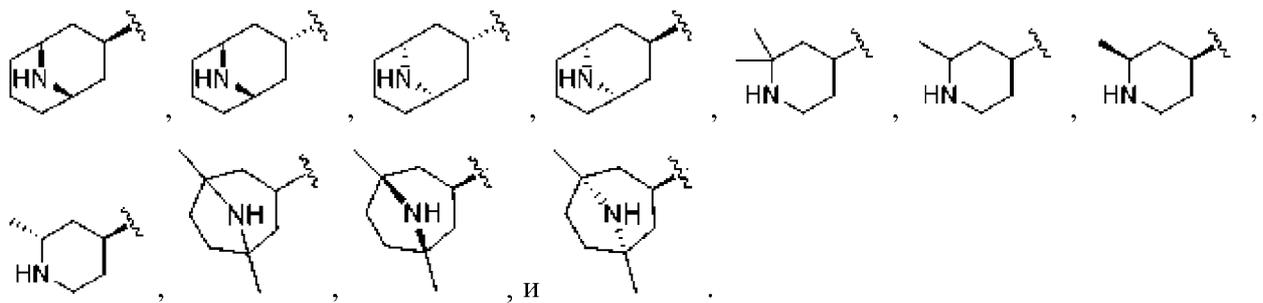


147. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В

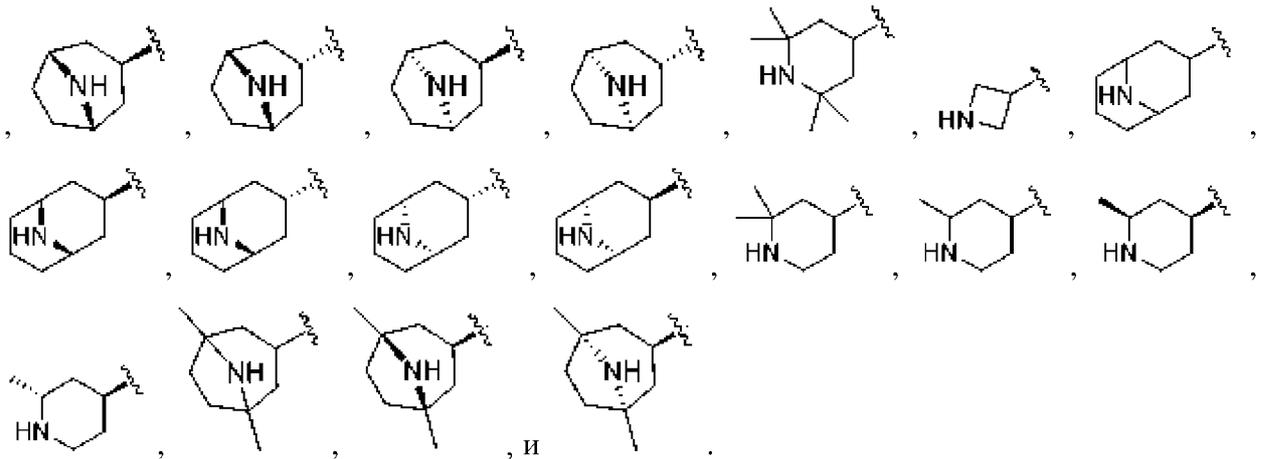
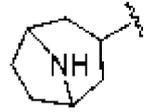


150. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором А выбран из





151. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором В выбран из



152. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором каждый из А и В независимо представляет собой гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

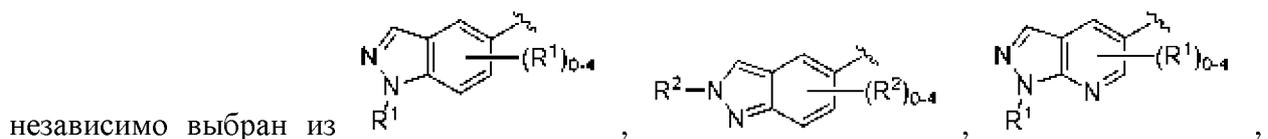
153. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В независимо представляет собой моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^1$ .

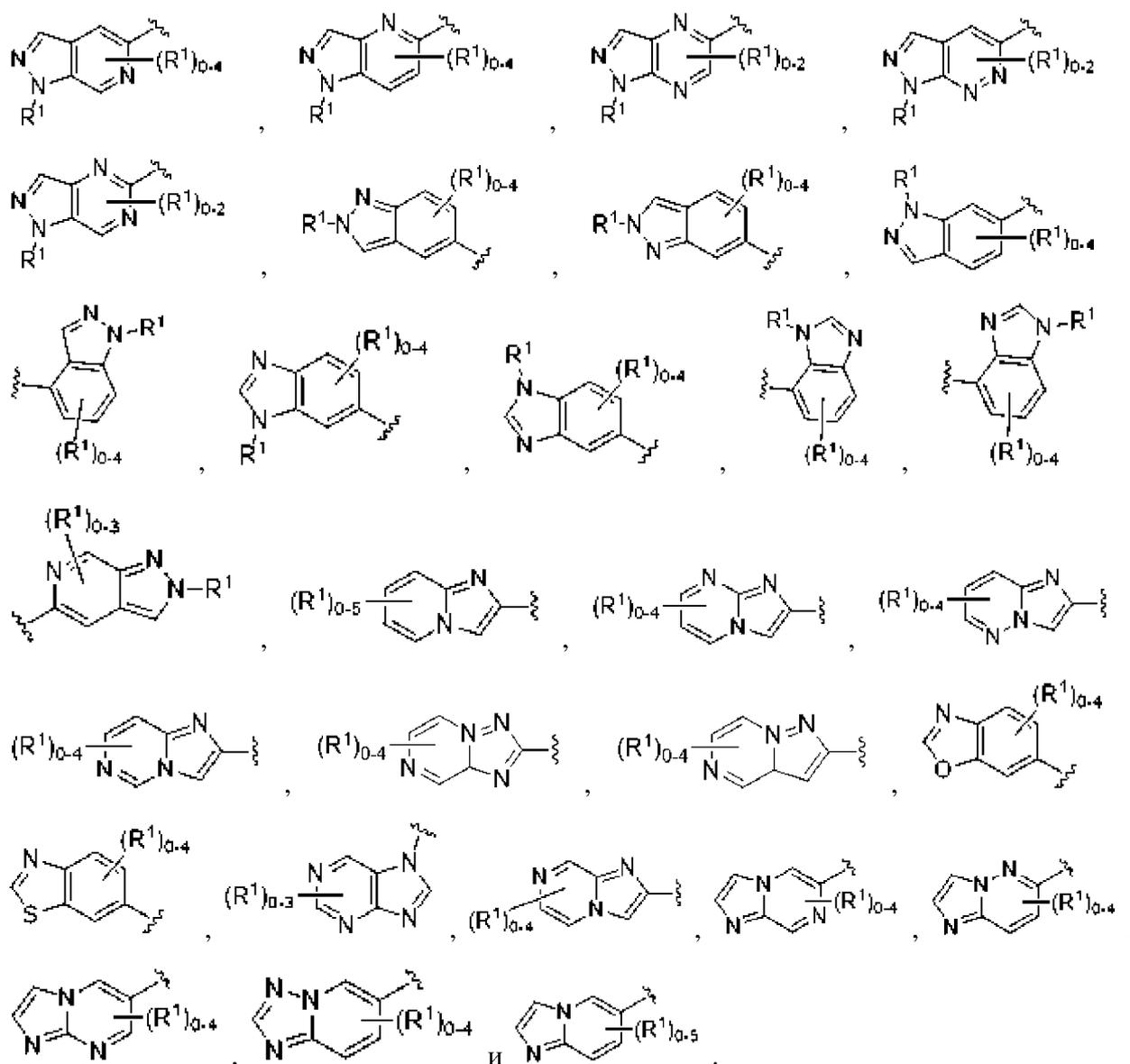
154. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В независимо представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

155. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В независимо представляет собой азотсодержащий гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

156. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более  $R^1$ .

157. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В





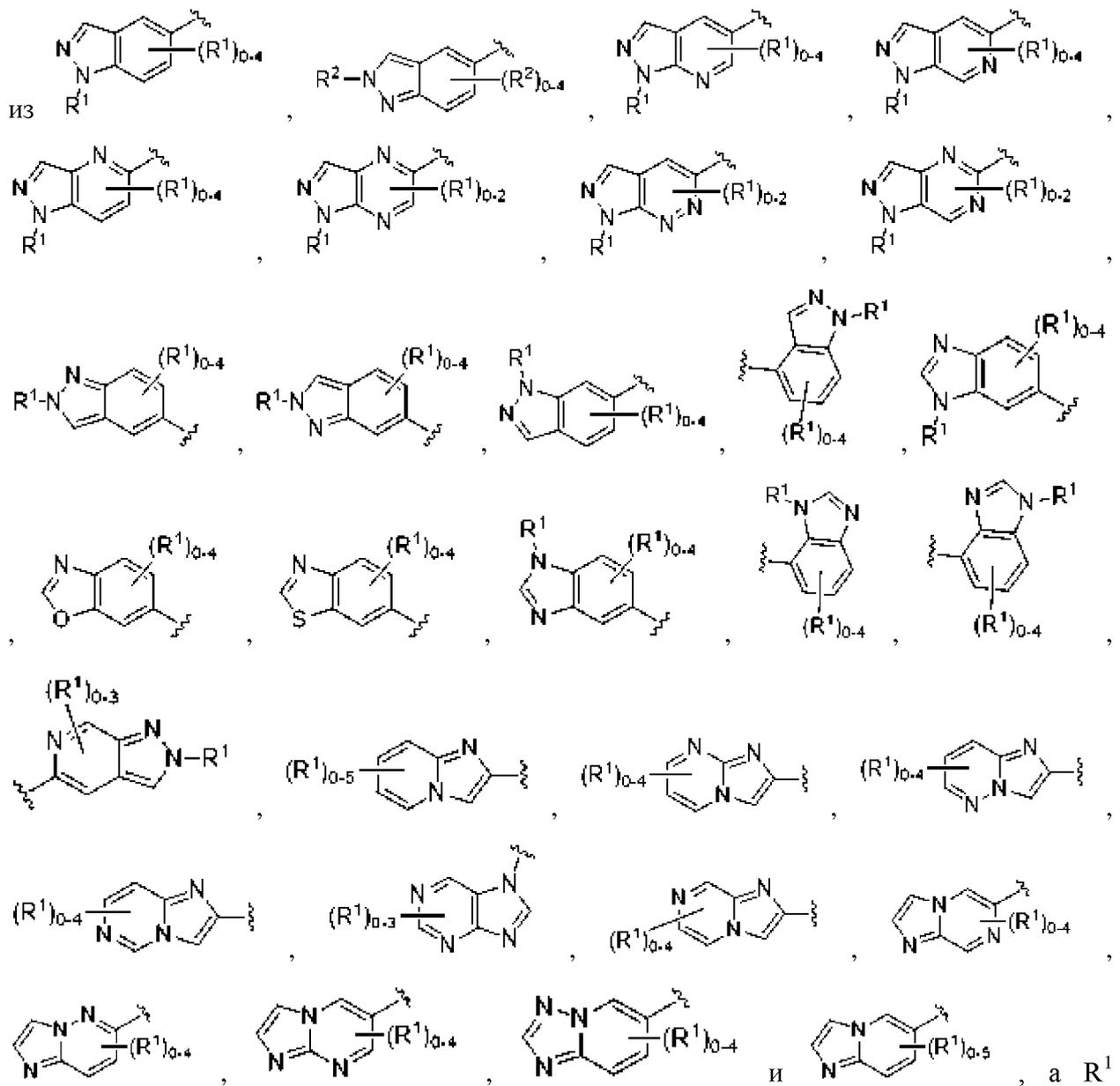
158. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В



159. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В

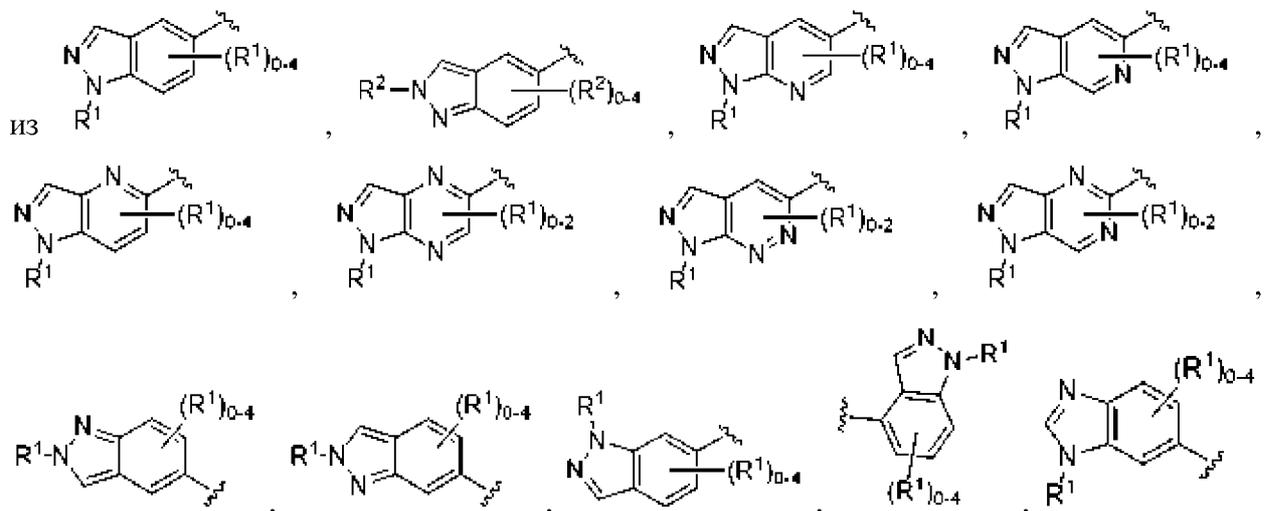


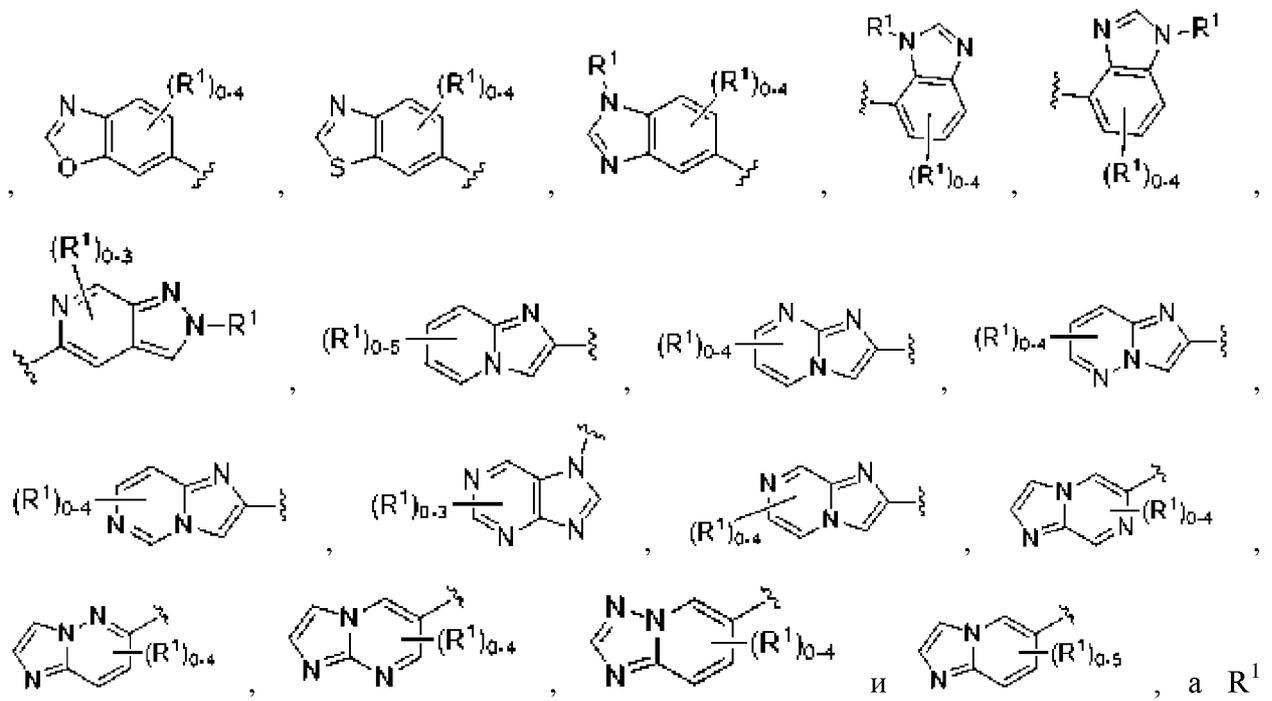
160. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором А независимо выбран



соответствует описанию, представленному в п. 137.

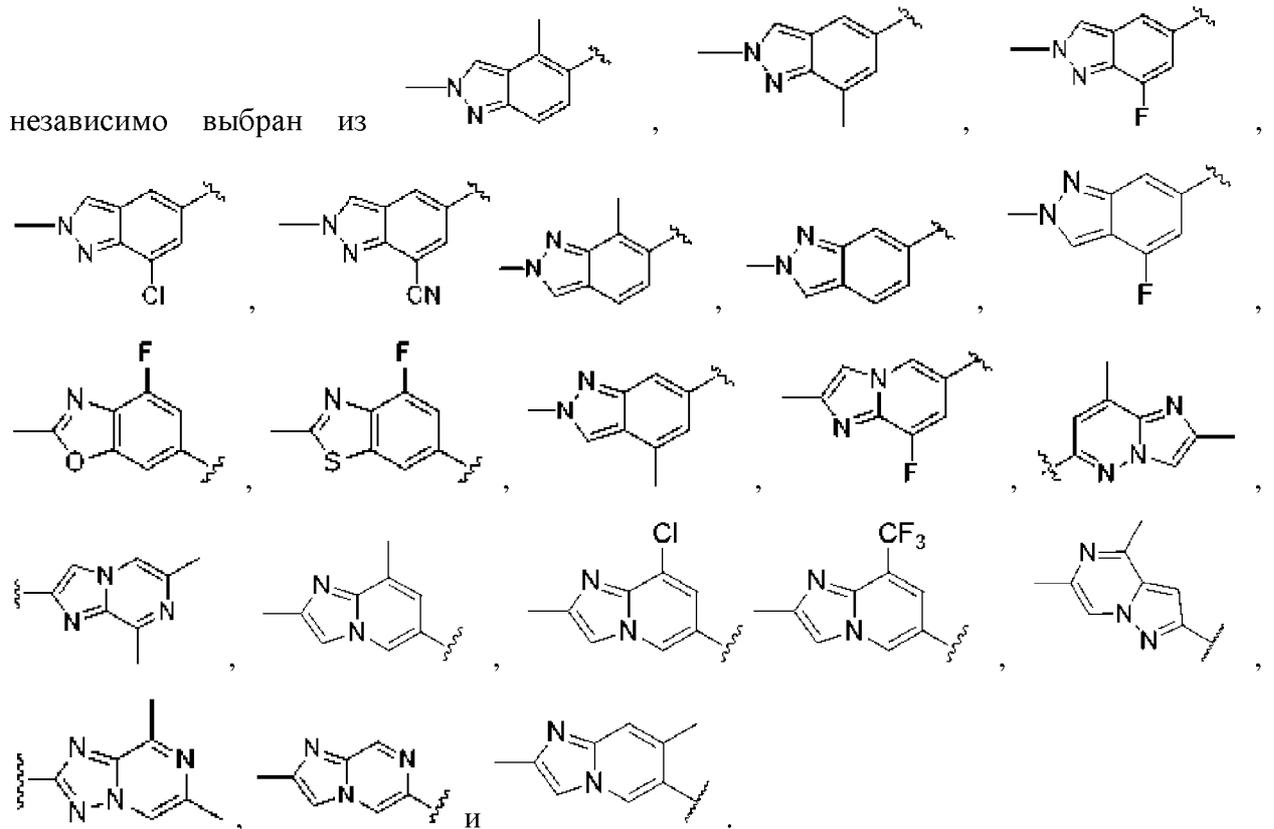
161. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором В независимо выбран



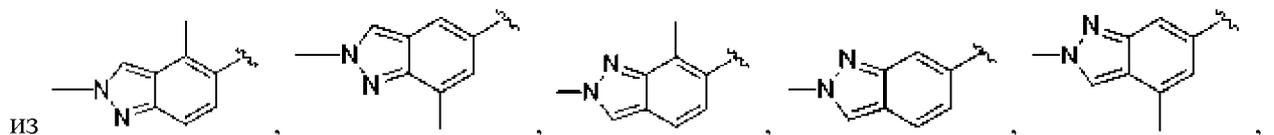


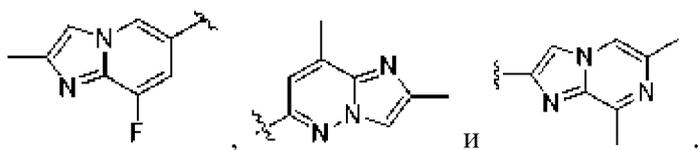
соответствует описанию, представленному в п. 137.

162. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором один из А и В

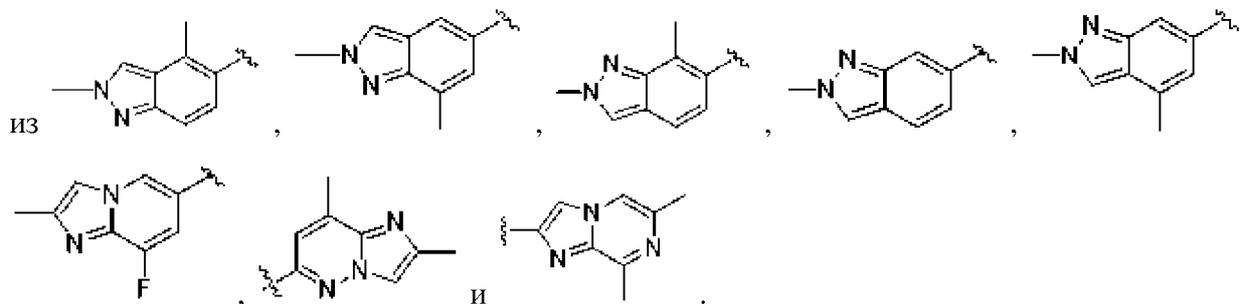


163. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором А независимо выбран





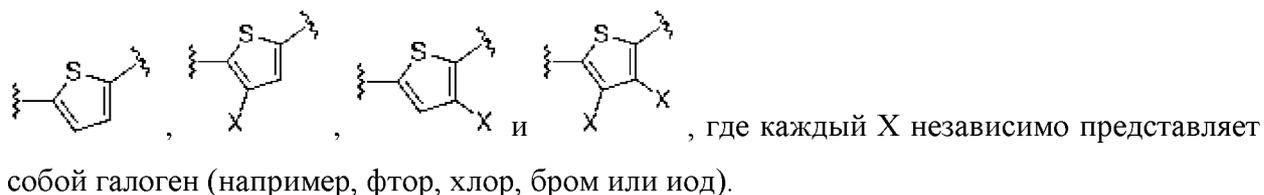
164. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором В независимо выбран



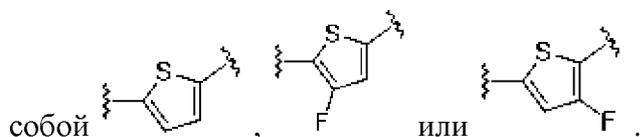
165. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором  $L^2$  отсутствует, представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкилен,  $C_1$ - $C_6$ -гетероалкилен,  $-N(R^3)C(O)-$  или  $-C(O)N(R^3)-$ , где каждый алкилен и гетероалкилен необязательно замещен одним или более  $R^4$ .

166. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором  $L^2$  отсутствует или представляет собой  $-C(O)N(R^3)-$ .

167. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором  $(R^2)_m$  выбран из

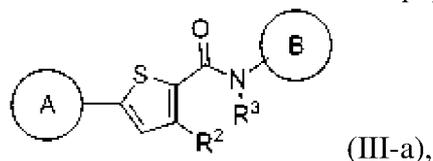


168. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором  $(R^2)_m$  представляет



169. Способ по любому из предыдущих пунктов, где  $m$  равно 1, а  $R^2$  представляет собой галоген (например, фтор).

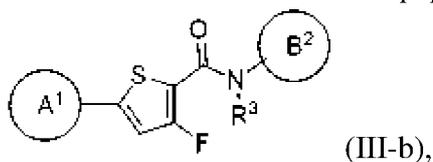
170. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение представляет собой соединение по формуле (III-a):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или

стереоизомер, где A, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и B соответствуют описанию, представленному в п. 137.

171. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение представляет собой соединение по формуле (III-b):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер, где R<sup>3</sup> соответствует описанию, представленному в п. 137, A<sup>1</sup> представляет собой моноциклический или бициклический гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>, а B<sup>1</sup> представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>.

172. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором соединение выбрано из соединения, указанного в таблице 3 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат, таутомер или стереоизомер.

173. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пролиферативное заболевание выбрано из рака, доброкачественного новообразования или ангиогенеза.

174. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором пролиферативное заболевание представляет собой рак.

175. Способ по любому из пп. 173-174, в котором рак выбран из аденокарциномы, колоректального рака, лейкоза, рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы или рака яичников.

176. Способ по любому из пп. 137-175, в котором соединение составлено в виде фармацевтической композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

177. Способ по любому из пп. 137-176, в котором соединение изменяет целевую нуклеиновую кислоту (например, РНК, например, пре-мРНК).

178. Способ по любому из пп. 137-177, в котором соединение связывается с целевой нуклеиновой кислотой (например, РНК, например, пре-мРНК).

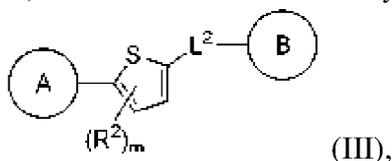
179. Способ по любому из пп. 137-178, в котором соединение стабилизирует целевую нуклеиновую кислоту (например, РНК, например, пре-мРНК).

180. Способ по любому из пп. 137-179, в котором соединение увеличивает сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью кПЦР.

181. Способ по любому из пп. 137-180, в котором соединение уменьшает сплайсинг в сайте сплайсинга на целевой нуклеиновой кислоте (например, РНК, например, пре-мРНК) приблизительно на 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 более, например, как определено с помощью кПЦР %.

182. Композиция для применения в лечении пролиферативного заболевания у субъекта, включающем введение субъекту соединения по формуле (III):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата, таутомера или стереоизомера, где:

каждый из A и B независимо представляет собой циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>1</sup>;

L<sup>2</sup> отсутствует, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилен, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкилен, -O-, -C(O)-, -N(R<sup>3</sup>)-, -N(R<sup>3</sup>)C(O)- или -C(O)N(R<sup>3</sup>)-, где алкилен и гетероалкилен необязательно замещены одним или более R<sup>4</sup>;

каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкениленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, гетероарил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>;

или две группы R<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>5</sup>;

каждый R<sup>2</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, галоген, циано или -OR<sup>A</sup>;

каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил;

каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, галоген, циано, оксо, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup> или -C(O)OR<sup>D</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, оксо, циано, -OR<sup>A</sup>, -NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>D</sup>, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>, -C(O)R<sup>D</sup>, -C(O)OR<sup>D</sup>, -SR<sup>E</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>, где каждый алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>11</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или галоген;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, галоген, циано, оксо или -

OR<sup>A</sup>;

каждый R<sup>A</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил, -C(O)R<sup>D</sup> или -S(O)<sub>x</sub>R<sup>D</sup>;

каждый из R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, -OR<sup>A</sup>, где каждый алкил, гетероалкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил необязательно замещен одним или более R<sup>7</sup>; или

R<sup>B</sup> и R<sup>C</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный гетероциклил или гетероарил, где каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или более R<sup>7</sup>;

каждый R<sup>D</sup> и R<sup>E</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленарил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкиленгетероарил;

m равно 0, 1 или 2; и

x равно 0, 1 или 2.

183. Композиция для применения по п. 182, причем соединение составлено в виде фармацевтической композиции.

184. Композиция для применения по любому из пп. 182-183, причем пролиферативное заболевание представляет собой рак.

185. Композиция для применения по любому из пп. 182-184f, причем выбран из аденокистозной карциномы, колоректального рака, лейкоза, рака легких, рака предстательной железы, рака молочной железы или рака яичников.

По доверенности