



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128348** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)**A61K 31/4375** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)**C07D 239/88** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

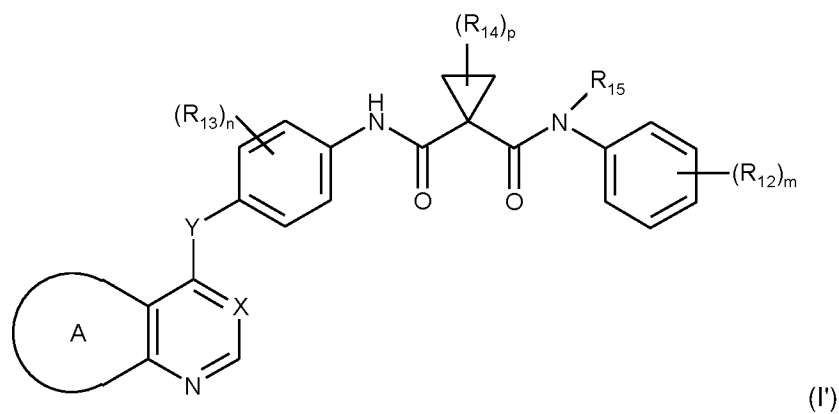
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 05478	(72) Винахідник(и): Баннен Лінн Канн (US), Буї Мінна (US), Цзян Феймінг (US), Ванг Йонг (US), Сюй Вей (US)
(22) Дата подання заявки: 25.01.2019	(73) Володілець (володільці): ЕКСЕЛІКСІС, ІНК., 1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 20.06.2024	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/622,626, 62/622,629	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2016/184434 A1, 24.11.2016 WO 2012/006960 A1, 19.01.2012 WO 2012/034055 A2, 15.03.2012 WO 2010/045095 A1, 22.04.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.01.2018, 26.01.2018	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2020, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 19.06.2024, Бюл.№ 25	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2019/015289, 25.01.2019	

(54) СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КІНАЗОЗАЛЕЖНИХ РОЗЛАДІВ**(57)** Реферат:

У цьому документі розкриті сполуки Формули (I').

UA 128348 C2



Сполуки формули (I') інгібують, регулюють та/або модулюють рецептор кінази, зокрема шляхи передачі сигналів Ax1 і Mer, пов'язані зі змінами клітинної активності, як зазначено вище, композиції, які містять ці сполуки, і способи їх використання для лікування кіназозалежних захворювань і станів. Цей винахід також стосується способів отримання сполук, згаданих вище, і композицій, які містять ці сполуки.

Галузь Галузь техніки

Винахід стосується сполук для модуляції ферментативної активності протеїнкінази для модуляції клітинної активності, як-от проліферація, диференціація, запрограмована загибель клітин, міграція і хемоінвазія. Ще більш конкретно, винахід стосується сполук, які інгібують, регулюють та/або модулюють рецепторні тирозинкінази Axl і Mer, композицій, які містять ці сполуки, способів їх застосування для лікування кіназозалежних захворювань і станів, синтезу сполук і способів складання препаративних форм сполук для фармацевтичних цілей.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка виставлена з пріоритетом за попередньою заявкою США № 62/622626, поданою 26 січня 2018 р., і за попередньою заявкою США № 62/622629, поданою 26 січня 2018 р., вміст яких повністю включений в даний документ шляхом посилання.

Рівень техніки

Axl людини належить до підродини TAM рецепторних тирозинкіназ, що включає Mer. TAM-кінази характеризуються позаклітинним ліганд-зв'язуючим доменом, який складається з двох імуноглобулін-подібних доменів та двох доменів фібронектину типу III. Axl надекспресується в багатьох типах пухлинних клітин і спочатку його клонували від пацієнтів з хронічним мієлогенним лейкозом. Axl проявляє трансформуючий потенціал в разі надекспресії. Вважається, що передача сигналів Axl викликає ріст пухлини шляхом активації проліферативних і антиапоптотичних сигнальних шляхів. Axl асоціюється з такими видами раку, як рак легень, мієлолейкоз, рак матки, рак яєчників, гліоми, меланома, рак щитовидної залози, нирково-клітинний рак, остеосаркома, рак шлунка, рак передміхурової залози і рак молочної залози. Надекспресія Axl призводить до поганого прогнозу у пацієнтів із зазначеним видом раку.

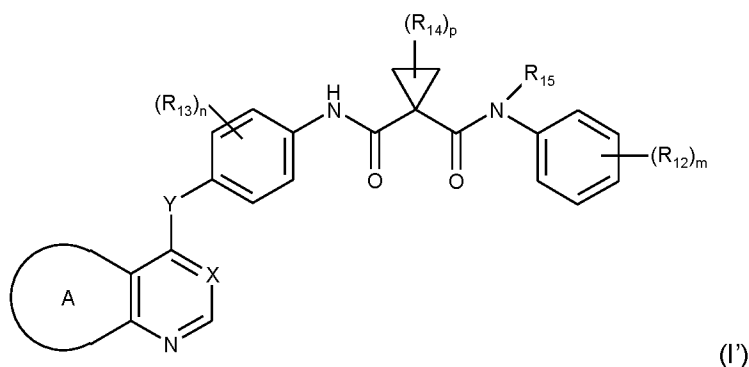
Активация Mer, подібно Axl, передає спадні сигнальні шляхи, які викликають ріст і активацію пухлини. Mer зв'язує ліганди, як-от розчинний білок Gas-6. Зв'язування Gas-6 з Mer індукуює автофосфорилування Mer на його внутрішньоклітинному домені, що призводить до активації спадного сигналу. Надекспресія Mer в ракових клітинах призводить до посилення метастазування, швидше за все, шляхом утворення розчинного білка позаклітинного домену Mer в якості рецептора-пастки. Пухлинні клітини секретують розчинну форму позаклітинного рецептора Mer, яка знижує здатність розчинного ліганду Gas-6 активувати Mer на ендотеліальних клітинах, що призводить до прогресування раку.

Отже, існує потреба в сполуках, які інгібують рецепторні тирозинкінази TAM, як-от Axl і Mer, для лікування окремих видів раку.

Сутність винаходу

В одному аспекті цей винахід включає сполуку для модуляції активності кінази відповідно до Формули I', Формули I або Формули II.

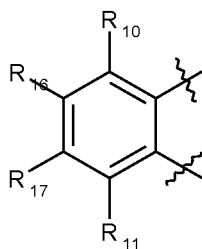
В одному аспекті винахід включає сполуку формули I':



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

X являє собою N або CH;

Y вибраний з O, S, SO, SO₂, NH і -N(C₁₋₆ алкілу)-;



(i) кільце А являє собою

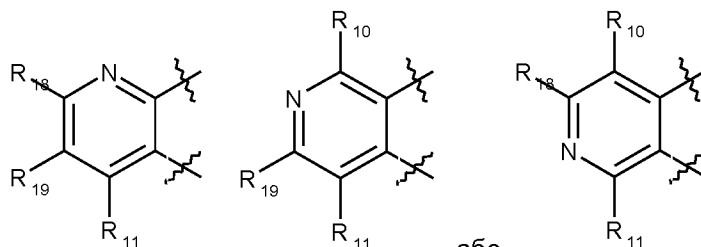
R_{16} вибраний з групи, що складається з (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $S(O)_2NR^aR^a$; і

R_{17} вибраний з $-H$, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $(5-14-членний гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкілену-, $(4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)$ алкілену-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14-членний гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкілен- і $(4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)$ алкілен- з R_{16} або R_{17} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b , за умови, що R_{16} або R_{17} являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

R_{16} вибраний з $-H$, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $(5-14-членний гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкілену-, $(4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)$ алкілену-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил, 4-14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14-членний гетероарил)-(C_1-C_4)$ алкілен- і $(4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)$ алкілен- з R_{16} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b ; і

R_{17} вибраний з групи, що складається з (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $S(O)_2NR^aR^a$, за умови, що R_{16} або R_{17} являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

R_{16} і R_{17} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_3 -7циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_3 -7циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b ; або



(ii) кільце А являє собою

R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і -S(O)₂NR^aR^a, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R_{18} або R_{19} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b; або

R_{18} і R_{19} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b;

R_{10} і R_{11} , кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a, де (C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил, 4-14-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁ або R₂, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b;

кожен R_{13} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, -NH (C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆алкілу)₂, I (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкокси, -NH (C₁-C₆)алкіл, -N(C₁-C₆алкіл)₂, і (C₃-C₆)циклоалкіл з R₃, кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними замісниками R^g;

кожен R_{14} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆алкілу)₂, фенілу, феніл-(C₁-C₂)алкілену, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, 4-6-членного гетероциклоалкілу, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, 5-6-членного гетероарила, (5-6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену- і -OR^e, де (C₁-C₆) алкіл, феніл, феніл-(C₁-C₂) алкілен, (C₃-C₆) циклоалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, 4-6-членний гетероциклоалкіл, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, 5-6-членний гетероарил і (5-6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₄, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^g,

R_{15} являє собою H;

кожен R_{12} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆) алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарила, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, феніл-(C₁-C₂)алкілену і (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-

С₆)алкіл, (С₃-С₆)циклоалкіл, 4–6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, (С₃-С₆) циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілен-, (4–6-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен-, феніл-(С₁-С₂)алкілен і (5- або 6-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен- з R₁₂, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

5 кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -CN, (С₁-С₆)алкілу, (С₁-С₆)галогеналкілу, (С₂-С₆)алкенілу, (С₂-С₆)алкінілу, (С₆-С₁₀)арилу, (С₃-С₁₀)циклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, (С₆-С₁₀)арилу-(С₁-С₄)алкілену-, (С₃-С₁₀)циклоалкілу-(С₁-С₄)алкілену-, (5–14-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілену- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілену-, де (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)галогеналкіл, (С₂-С₆)алкеніл, (С₂-С₆)алкініл, (С₆-С₁₀)арил, (С₃-С₁₀)циклоалкіл, 5–14-членний гетероарил, 4–14-членний гетероциклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілен-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілен-, (5–14-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен- и (4–14-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен- з R^a, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^d;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, (С₁-С₆)алкілу, (С₂-С₆)алкенілу, (С₂-С₆)алкінілу, (С₁-С₆)галогеналкілу, (С₁-С₆)галогеналкокси, (С₆-С₁₀)арилу, (С₃-С₁₀)циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілену-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілену-, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NHOR^c, -OR^c, -SR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cS(O)₂R^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^c, -C(=NOH)R^c, -C(=NOH)NR^c, -C(=NCN)NR^cR^c, -NR^cC(=NCN)NR^cR^c, -C(=NR^c)NR^cR^c, -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, -NHR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(=NR^c)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -S(O)R^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cC(O)R^c, -Si(R^c)₃, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ і -S(O)₂NR^cR^c, де (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)галогеналкіл, (С₁-С₆)галогеналкокси, (С₂-С₆)алкеніл, (С₂-С₆)алкініл, (С₆-С₁₀)арил, (С₃-С₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілен-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен- з R^b, кожен додатково необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^d;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (С₁-С₆)алкілу, (С₁-С₆)галогеналкілу, (С₂-С₆)алкенілу, (С₂-С₆)алкінілу, (С₆-С₁₀)арилу, (С₃-С₁₀)циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілену-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілену- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілену-, де (С₁-С₆)алкіл, (С₂-С₆)алкеніл, (С₂-С₆)алкініл, (С₆-С₁₀)арил, (С₃-С₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілен-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен- з R^c, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^f;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з (С₁-С₆)алкілу, (С₁-С₆)галогеналкілу, галогену, (С₆-С₁₀)арилу, 5–10-членного гетероарилу, (С₃-С₁₀)циклоалкілу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілену-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілену-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e і -S(O)₂NR^eR^e, де (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)галогеналкіл, (С₆-С₁₀)арил, 5–10-членний гетероарил, (С₃-С₁₀)циклоалкіл, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілен-, (С₃-С₁₀)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен- з R^d, кожен необов'язково заміщений 1, 2, і 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

50 кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (С₁-С₆)алкілу, (С₃-С₆)циклоалкілу, (С₃-С₆)циклоалкіл-(С₁-С₄)алкілену-, (С₆-С₁₀)арилу, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілену-, 5- або 6-членного гетероарилу, (5- або 6-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілену-, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілену-, (С₁-С₆)галогеналкілу, (С₁-С₆)галогеналкокси, (С₂-С₄)алкенілу і (С₂-С₄)алкінілу, де (С₁-С₄)алкіл, (С₃-С₆)циклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил, 5- або 6-членний гетероарил, 4-7-членний гетероциклоалкіл, (С₆-С₁₀)арил-(С₁-С₄)алкілен-, (5- або 6-членний гетероарил)-(С₁-С₄)алкілен-, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(С₁-С₄)алкілен-, (С₂-С₄)алкеніл і (С₂-С₄)алкініл з R^e, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^f;

або будь-які два замісники R^a разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або

3 незалежно вибраними замісниками R^f ;

або будь-які два замісники R^c разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f ;

5 або будь-які два замісники R^e разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f ;

10 кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкіл, феніл, (C₃-C₆)циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил з R^f , кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)галогеналкокси, фенілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-6-членного гетероциклоалкілу;

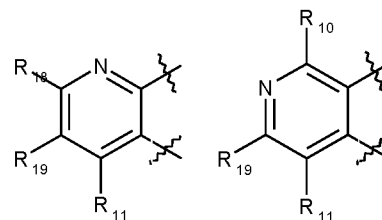
15 кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -COO-(C₁-C₄) алкілу, -NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу;

20 кільцевий атом нітрогену в хіноліновому фрагменті формули А необов'язково окислений;

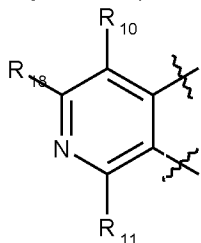
підрядковий індекс n дорівнює цілому числу 1, 2, 3 або 4;

підрядковий індекс m дорівнює цілому числу 1, 2, 3, 4 або 5; і

підрядковий індекс p дорівнює цілому числу 0, 1, 2, 3 або 4;

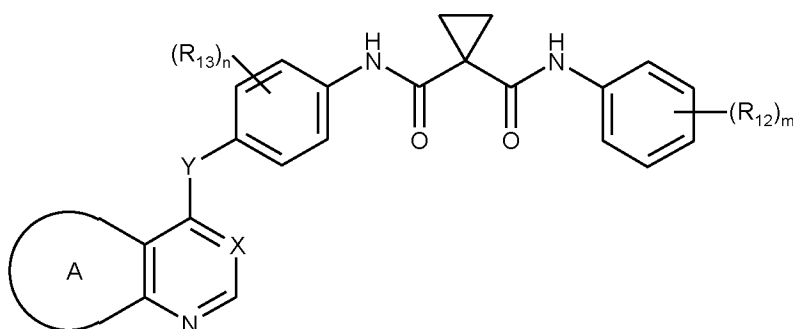


за умови, що коли X являє собою C-H, кільце А являє собою



25 або

У одному варіанті здійснення сполука формули I' являє собою сполуку формули I:



30

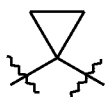
де:

X вибраний з N і C-H;

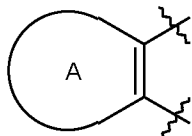
Y являє собою O, S, SO, SO₂, NH або N-(C₁-C₆алкіл);

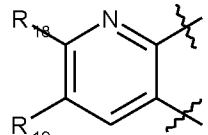
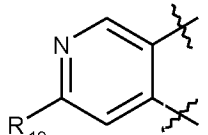
R₁₃ вибраний з -H, галогену, -CN і необов'язково заміщеного C₁-алкілу;

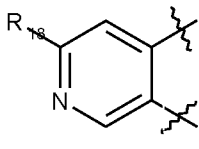
R₁₂ являє собою -H або галоген;



необов'язково заміщений однією, двома, трьома або чотирма групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену і C_1 - C_6 алкілу, де «» вказує точки приєднання;

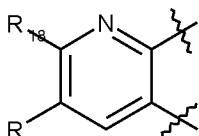
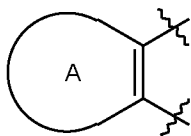


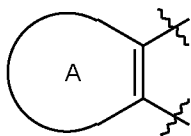
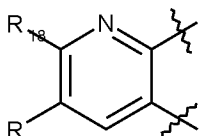
вибраний з групи, яка складається з ,  і



5

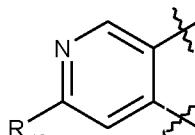
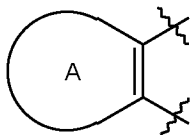
де R_{18} і R_{19} вибрані з групи, що складається з H, галогену, -CN, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, $C(O)NR_5R_6$, 5- або 6-членного гетероарилу і необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкокси; або

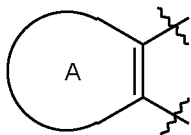
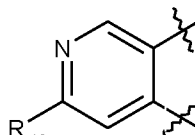


коли  являє собою , R_{18} і R_{19} можуть бути зв'язані один з одним з утворенням 5- або 6-членного необов'язково заміщеного циклоалкілу або гетероциклоалкілу;

R_5 і R_6 вибрані з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_1 -алкілу або R_5 і R_6 , взятих разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного необов'язково заміщеного гетероциклу;

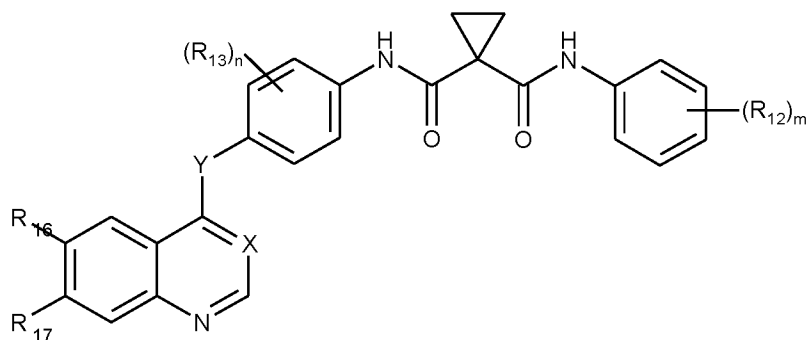
15 m і n , кожен незалежно дорівнює 1 або 2;



за умови, що коли  являє собою  і X являє собою C-H, R_{19} не є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 алкілом, галогеном або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 алкокси.

У одному варіанті здійснення сполука формули I' являє собою сполуку формули II:

20



II

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

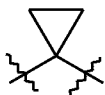
R_{16} вибраний з групи, що складається з -CN і -CO-NR₅R₆;

25

R_{17} вибраний з H та необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкокси;

R_{13} вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -CN або необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу;

R_{12} являє собою -H або галоген;



необов'язково заміщений однією, двома, трьома або чотирма групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену і C₁-C₆алкілу, де «  » вказує точки приєднання;

5 R₅ і R₆, кожен незалежно вибраний з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C₁-C₆алкілу, необов'язково заміщеного C₃-C₆гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного C₁-C₆циклоалкілу;

Y являє собою O, S, SO, SO₂, NH або N-(C₁-C₆алкіл); і

m і n, кожен незалежно дорівнює 1 або 2.

10 В одному аспекті винахід включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку, описану в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого щонайменше частково, шляхом модуляції активності протеїнкінази *in vivo*, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі або її фармацевтичної композиції.

15 Детальний опис сутності винаходу

Скорочення і визначення

Наступні скорочення і терміни мають вказані значення по всьому тексту цього документа:

Скорочення	Значення
Ac	Ацетил
Безводн.	Безводний
Водн.	Водний
Ar	Аргон
Boc	Трет-бутоксикарбоніл
Шир.	Широкий
°C	Градусів Цельсія
c-	Цикло
Розрах.	Розрахований
CBZ	Карбобензоксид = бензилоксикарбоніл
d	Дублет
dd	Дублет дублетів
ddd	Дублет дублетів дублетів
dt	Дублет триплетів
ДХМ	Дихлорметан
ДМФА	N,N-диметилформамід
ДМСО	Диметилсульфоксид
Dppf	1,1'-біс(дифенілфосфано)фероцен
ЕА	Елементний аналіз
ІЕУ	Іонізація електронним ударом
екв. або еквів.	Еквівалент
Fmoc	Фторенілметилоксикарбоніл
г	Грам(и)
год.	Година(и)
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
H ₂	Водень
л	Літр(и)
LiHMDS	Літій біс(триметилсиліл)азид
М	Молярний або молярність
м	Мультиплет
МГц	Мегагерц (частота)
Хв.	Хвилина(и)
мл	Мілілітр(и)

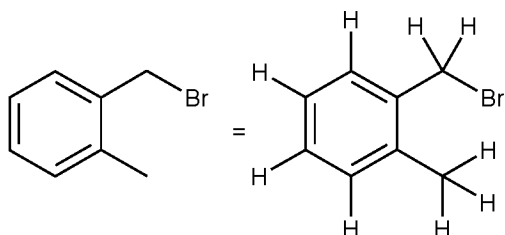
Т.пл.	Температура плавлення
м/з	Відношення маси до заряду
мкл	Мікролітр(и)
Мол	Моль(і)
МС	Мас-спектральний аналіз
N ₂	Азот
N	Нормальний або нормальність
нМ	Наномольярний
ЯМР	Спектроскопія ядерного магнітного резонансу
Pd/C	Паладій на вуглеці
Кв	Квартет
КТ	Кімнатна температура
с	Синглет
Розч.	Розчин
S/C	Співвідношення субстрат/каталізатор
т або тр	Триплет
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
об/об	Об'єм до об'єму

Символ «-» означає одинарний зв'язок, а «=» означає подвійний зв'язок.

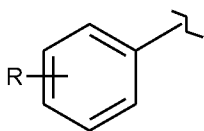
У контексті цього документа форми однини включають посилання на множину, якщо в контексті явно не зазначено інше.

Коли змінна визначена загалом, з низкою можливих замісників, кожен окремий радикал може бути визначений зі зв'язком або без нього. Наприклад, якщо R^z може бути воднем, це може бути позначено як «-H» або «H» у визначенні R^z.

При зображенні або описанні хімічних структур, якщо явно не вказано інше, передбачається, що всі атоми вуглецю мають заміщення воднем, щоб відповідати валентності, що дорівнює чотирьом. Наприклад, в структурі з лівого боку схеми, наведеної нижче, мається на увазі дев'ять атомів водню. Дев'ять воднів зображені на структурі справа. Іноді конкретний атом в структурі описується в текстовій формулі як той, що має водень або водні в якості заміщення (чітко визначений водень), наприклад, -CH₂CH₂-. Фахівцю в цій області техніки зрозуміло, що вищезгадані описові методики є загальновідомими в області хімії для забезпечення стислості і простоти опису інших складних структур.

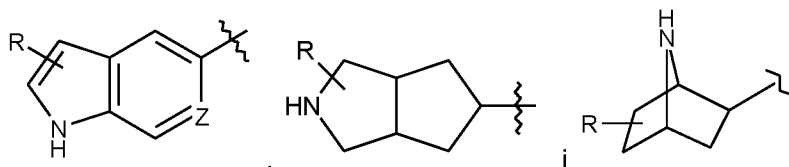


Якщо група «R» зображується як «плаваюча» в кільцевій системі, як наприклад, у формулі:

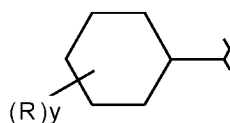


тоді, якщо не вказано інше, замісник «R» може знаходитися на будь-якому атомі кільцевої системи, припускаючи заміну зображеного, того, що мається на увазі або явно визначеного гідрогену одного з кільцевих атомів, до утворення стабільної структури.

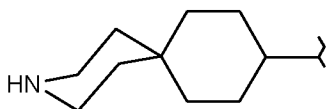
Якщо група «R» зображується як «плаваюча» в конденсованій кільцевій системі, як наприклад, у формулі:



тоді, якщо не вказано інше, замісник «R» може знаходитися на будь-якому атомі конденсованої кільцевої системи, припускаючи заміну зображеного водню (наприклад, -NH- в наведеній вище формулі), водню, що мається на увазі (наприклад, в наведеній вище формулі, де атоми водню не показані, але розуміються як присутні) або чітко визначений водень (наприклад, де в наведеній вище формулі «Z» дорівнює = CH-) від одного з кільцевих атомів, до утворення стабільної структури. У наданому прикладі «R» може перебувати або в 5-членному, або в 6-членному кільці конденсованої кільцевої системи. Коли група «R» зображується як існуюча в кільцевій системі, що містить насичені атоми вуглецю, наприклад у формулі:



де в цьому прикладі «y» може бути більше одного, припускаючи, що кожен з них замінює зображений в даний час, той, що мається на увазі або явно визначений водень в кільці; тоді, якщо не вказано інше, де отримана структура є стабільною, два «R» можуть перебувати на одному і тому ж атомі вуглецю. Простий приклад: коли R являє собою метильну групу, на атомі вуглецю зображеного кільця («кільцевий» вуглець) може існувати гемінальний диметил. В іншому прикладі два R на одному і тому самому атомі вуглецю, включаючи цей атом вуглецю, можуть утворювати кільце, створюючи структуру спіроциклічного кільця («спіроциклічної групи») із зображеним кільцем, як наприклад, у формулі:



«Галоген» або «гало» стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін «C_{n-m}» або «C_n-C_m» означає діапазон, який включає кінцеві точки, де n і m дорівнюють цілим числам і вказують на число атомів вуглецю. Приклади включають C₁₋₄, C₁-C₄, C₁₋₆, C₁-C₆ тощо.

«Алкіл» стосується розгалуженого або прямого вуглеводневого ланцюга з числом атомів вуглецю від одного до восьми, як-от метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил і гептил. (C₁-C₆)алкіл є переважним. Термін «C_{n-m} алкіл» або (C_n-C_m) алкіл стосується алкільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю. При необов'язковому заміщенні один або більше атомів водню алкільної групи (наприклад, від 1 до 4, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені фрагментом, як описано нижче в розділі «Необов'язкове заміщення». У деяких аспектах алкільна група є незаміщеною або необов'язково заміщеною.

«Алкілен» стосується необов'язково заміщеного двовалентного насиченого аліфатичного радикалу, що має від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 8 атомів вуглецю, від 1 до 6 атомів вуглецю, від 1 до 4 атомів вуглецю або від 1 до 2 атомів вуглецю. При необов'язковому заміщенні один або більше атомів водню алкіленової групи (наприклад, від 1 до 4, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені фрагментом, як описано нижче в розділі «Необов'язкове заміщення». У деяких аспектах алкіленова група являє собою незаміщену або необов'язково заміщену. Термін «C_{n-m} алкілен» стосується алкіленової групи, яка має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкіленових груп включають, але не обмежуються ними, метилен, етан-1,2-диіл, пропан-1,3-диіл, пропан-1,2-диіл, бутан-1,4-диіл, бутан-1,3 диіл, бутан-1,2-диіл, 2-метил-пропан-1,3-диіл тощо.

Термін «алкеніл» стосується вуглеводневої групі з прямим або розгалуженим ланцюгом, що відповідає алкільній групі, що має один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Алкенільна група формально відповідає алкену з одним C-H-зв'язком, заміщеним точкою

приєднання алкенільної групи до залишку сполуки. Термін « C_{n-m} алкеніл» або (C_{n-m}) алкеніл стосується алкенільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення алкенільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, але не обмежуються ними, етеніл, n -пропеніл, ізопропеніл, n -бутеніл, втор-бутеніл тощо.

Термін «алкініл» стосується вуглеводневої групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що відповідає алкільній групі, що має один або більше потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Алкінільна група формально відповідає алкіну з одним C-H-зв'язком, заміненим точкою приєднання алкінільної групи до залишку сполуки. Термін « C_{n-m} алкініл» або (C_{n-m}) алкініл стосується алкінільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, але не обмежуються ними, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл тощо. У деяких варіантах здійснення алкінільний фрагмент містить від 2 до 6, від 2 до 4 або від 2 до 3 атомів вуглецю.

«Алкокси» стосується фрагменту формули $-OR'$, де R' являє собою (C_1-C_6) алкільний фрагмент, як визначено в цьому документі. Термін « C_{n-m} алкокси» або (C_{n-m}) алкокси стосується алкоксигрупи, алкільна група якої має від n до m атомів вуглецю. Приклади алкоксифрагментів включають, але не обмежуються ними, метокси, етокси, ізопропокси тощо.

Алкоксигрупа може бути незаміщеною або необов'язково заміщеною. При необов'язковому заміщенні один або більше атомів водню алкоксигрупи (наприклад, від 1 до 4, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені фрагментом, як описано нижче в розділі «Необов'язкове заміщення», за умови відсутності заміщення атома водню альфа до етерного кисню гідрокси, аміно або тіогрупою. У деяких аспектах алкоксигрупа є незаміщеною або необов'язково заміщеною.

«Алкоксикарбоніл» стосується групи $-C(O)-R'$, де R' являє собою (C_1-C_6) алкокси, як визначено в цьому документі.

Термін «аміно» стосується групи формули $-NH_2$.

Термін «карбаміл» стосується групи формули $-C(O)NH_2$.

Термін «карбоніл», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, стосується групи $-C(=O)-$, яка також може бути записана як $C(O)$.

Термін «ціано» або «нітрил» стосується групи формули $-C\equiv N$, яка також може бути записана як $-CN$ або CN .

Термін «оксо» стосується атома кисню в якості двовалентного замісника, що утворює карбонільну групу при приєднанні до вуглецю або приєднанні до гетероатому з утворенням сульфоксидної або сульфонової групи або N-оксидної групи. У деяких варіантах здійснення гетероциклічні групи можуть бути необов'язково заміщені 1 або 2 оксо ($=O$) замісниками.

Термін «сульфід» стосується атома сірки в якості двовалентного замісника, що утворює тіокарбонільну групу ($C=S$) при приєднанні до вуглецю.

Термін «гетероатом» в контексті цього документа включає бор, фосфор, сірку, кисень і азот.

Термін «галогеналкіл» в контексті цього документа стосується алкільної групи, в якій один або більше атомів водню заміщені атомом галогену. Термін « C_{n-m} галогеналкіл» або (C_{n-m}) галогеналкіл стосується C_{n-m} алкільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю та від щонайменше одного до $\{2(\text{від } n \text{ до } m)+1\}$ атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах здійснення атомами галогену є атоми фтору. У деяких варіантах галогеналкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади галогеналкільних груп включають CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 тощо. У деяких варіантах здійснення галогеналкільна група являє собою фторалкільну групу.

Термін «галогеналкокси», який використовується окремо або в поєднанні з іншими термінами, належить до групи формули $-O$ -галогеналкілу, де галогеналкільна група відповідає визначенням вище. Термін « C_{n-m} галогеналкокси» або (C_{n-m}) галогеналкокси стосується галогеналкоксигрупи, галогеналкільної групи, яка має від n до m атомів вуглецю. Приклади галогеналкоксигруп включають трифторметокси тощо. У деяких варіантах здійснення галогеналкоксигрупа має від 1 до 6, від 1 до 4 або від 1 до 3 атомів вуглецю.

«Арил» означає одновалентне 6-14-членне моно- або бікарбоциклічне кільце (наприклад, має два конденсованих кільця), причому моноциклічне кільце є ароматичним і щонайменше одне з кільць в біциклічному кільці є ароматичним. Термін « C_{n-m} арил» або «(C_{n-m}) арил» стосується арильної групи, яка містить від n до m кільцевих атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають від 6 до близько 10 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають 6 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення арильні групи мають 10 атомів вуглецю. Якщо не вказано інше, валентність групи може бути розташована на будь-якому атомі будь-якого кільця в межах радикала, якщо дозволяють правила валентності. Типові приклади включають феніл, нафтил та інданіл тощо.

Арильна група може бути незаміщеною або необов'язково заміщеною. При необов'язковому

заміщенні один або більше атомів водню арильної групи (наприклад, від 1 до 5, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені фрагментом, як описано нижче в розділі «Необов'язкове заміщення». У деяких аспектах алкоксигрупа є незаміщеною або необов'язково заміщеною.

5 «Арилен» означає двовалентне 6-14-членне моно- або бікарбоциклічне кільце, причому моноциклічне кільце є ароматичним і щонайменше одне з кілець в біциклічному кільці є ароматичним. Типові приклади включають фенілен, нафтилен і інданілен тощо.

«Циклоалкіл» стосується неароматичної вуглеводневої кільцевої системи (моноциклічної, біциклічної або поліциклічної), включаючи циклізовані алкільні і алкенільні групи. Термін «C_{n-m} циклоалкіл» або «(C_n-C_m) циклоалкіл» стосується циклоалкілу, який має від n до m атомів вуглецю в якості членів кільця. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що мають 2, 3 або 4 конденсованих кільця) групи і спіроцикли. Циклоалкільні групи можуть мати 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцеутворюючих атомів вуглецю (C₃₋₁₄). У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група має від 3 до 14 членів кільця, від 3 до 10 членів кільця, від 3 до 6 членів кільця, від 3 до 5 членів кільця або від 3 до 4 членів кільця. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група є моноциклічною або біциклічною. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою моноциклічну C₃₋₆ циклоалкільную групу. Кільцеутворюючі атоми вуглецю циклоалкільної групи можуть бути необов'язково окиснені з утворенням оксо або сульфідогрупи. Циклоалкільні групи також включають циклоалкілідени. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадіеніл, циклогептатріеніл, норборніл, норпініл, норкарніл, біцикло[1.1.1]пентаніл, біцикло[2.1.1]гексаніл тощо. У деяких варіантах здійснення циклоалкільна група являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил. У деяких варіантах здійснення циклоалкіл включає одне насичене карбоциклічне кільце з трьох-восьми кільцевих атомів вуглецю, як-от циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, як-от один, два або три замісника. У деяких варіантах здійснення циклоалкільний замісник вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆) алкілу, галоген(C₁-C₆)алкокси, галогену, аміно, моно- і ди(C₁-C₆)алкіламіно, гетеро(C₁-C₆)алкілу, ацилу, арилу і гетероарилу.

30 Циклоалкільна група може бути незаміщеною або необов'язково заміщеною. При необов'язковому заміщенні один або більше атомів водню циклоалкільної групи (наприклад, від 1 до 4, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені фрагментом, як описано нижче в розділі «Необов'язкове заміщення». У деяких аспектах заміщена циклоалкільна група може включати екзо- або ендациклічний алкен (наприклад, циклогексен-2-ен-1-іл). У деяких аспектах циклоалкільна група є незаміщеною або необов'язково заміщеною.

«Циклоалкілоксикарбоніл» означає групу -C(O)-OR', де R' являє собою (C₃-C₆) циклоалкіл, як визначено в цьому документі.

40 «Фенілоксикарбоніл» стосується групи -C(O)-O феніл.

«Гетероарил» означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований трициклічний одновалентний радикал з 5-14 кільцевими атомами, що містить один або більше, переважно один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми, незалежно вибраних з -O-, -S(O)_n- (n дорівнює 0, 1 або 2), -N- і -N(R')-, а інші кільцеві атоми являють собою вуглець, причому кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним і, причому, щонайменше, одне з конденсованих кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним. Один або два кільцевих атоми вуглецю будь-яких неароматичних кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, можуть бути замінені групою -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-. R' являє собою водень, алкіл, гідрокси, алкокси, ацил або алкілсульфоніл. Якщо не вказано інше, валентність може бути розташована на будь-якому атомі будь-якого кільця гетероарильної групи, якщо дозволяють правила валентності. Зокрема, коли точка валентності знаходиться на азоті, додатковий азотний замісник відсутній. Більш конкретно, термін гетероарил включає, але не обмежується ними, 1,2,4-тріазоліл, 1,3,5-тріазоліл, фталімідил, піридиніл, піроліл, імідазоліл, тіеніл, фураніл, індоліл, 2,3-дигідро-1H-індоліл (включаючи, наприклад, 2,3-дигідро-1H-індол-2-іл або 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл тощо), ізоіндоліл, індолініл, ізоіндолініл, бензімідазоліл, бензодіоксол-4-іл, бензофураніл, цинолініл, індолізиніл, нафтиридин-3-іл, фталазин-3-іл, фталазин-4-іл, птеридиніл, пуриніл, хіназолініл, хіноксалиніл, тетразоліл, піразоліл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл (включаючи, наприклад, тетрагідроізохінолін-4-іл або 60 тетрагідроізохінолін-6-іл тощо), піроло[3,2-c]піридиніл (включаючи, наприклад, піроло[3,2-

с]піридин-2-іл або піроло[3,2-с]піридин-7-іл тощо), бензопіраніл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл, бензотієніл та їх похідні, а також N-оксид або його захищений похідний.

П'ятичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має п'ять кільцевих атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих атоми незалежно вибрані з N, O і S. Ілюстративні п'ятичленні кільцеві гетероарили включають тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тріазоліл, тетразоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-тріазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл і 1,3,4-оксадіазоліл.

Шестичленне гетероарильне кільце являє собою гетероарильну групу, що має шість кільцевих атомів, де один або більше (наприклад, 1, 2, 3 або 4) кільцевих атоми незалежно вибрані з N, O і S. Ілюстративними шестичленними кільцевими гетероарилами є піридил, піразиніл, піримідиніл, тріазиніл і піридазиніл.

«Гетероарилен» означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований трициклічний двовалентний радикал з 5-14 кільцевими атомами, що містить один або більше, переважно один, два, три або чотири кільцевих гетероатомів, незалежно вибрані з -O-, -S(O)_n- (n дорівнює 0, 1 або 2), -N- и -N(R¹⁹)-, а інші кільцеві атоми являють собою вуглець, причому кільце, що містить моноциклічний радикал, є ароматичним і, причому, щонайменше, одне з конденсованих кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, є ароматичним. Один або два кільцевих атоми вуглецю будь-яких неароматичних кілець, що містять біциклічний або трициклічний радикал, можуть бути замінені групою -C(O)-, -C(S)- або -C(=NH)-. R¹⁹ являє собою водень, алкіл або алкеніл. Якщо не вказано інше, валентності можуть бути розташовані на будь-якому атомі будь-якого кільця гетероариленової групи, якщо дозволяють правила валентності. Зокрема, коли точка валентності знаходиться на азоті, додатковий азотний замісник відсутній. Більш конкретно, термін гетероарил включає, але не обмежується ними, тієн-диїл, бензо[d]ізоксазол-диїл, бензо[d]ізотіазол-диїл, 1H-індазол-диїл (необов'язково заміщений R¹⁹ в положенні N1), бензо[d]оксазол-диїл, бензо[d]тіазол-диїл, 1H-бензо[d]імідазол-диїл (необов'язково заміщений R¹⁹ в положенні N1), 1H-бензо[d] [1,2,3]тріазол-диїл (необов'язково заміщений R¹⁹ в положенні N1), імідазо[1,2-a]піридин-диїл, цинолін-диїл, хінолін-диїл, піридин-диїл, 1-оксидо-піридин-диїл, [1,2,4]тріазоло[4,3-a] піридин-диїл і 2,3-дигідроімідазо[1,2-a]піридин-диїл тощо.

У контексті цього документа «гетероциклоалкіл» або «гетероцикло» стосується неароматичного кільця або кільцевої системи, яка може необов'язково містити одну або кілька алкеніленових груп в якості частини кільцевої структури, яка має щонайменше один гетероатомний член кільця, незалежно вибраний з бору, азоту, сірки, кисню і фосфору, і який має 4–14 кільцевих членів, 4–10 кільцевих членів, 4–7 кільцевих членів або 4–6 кільцевих членів. В термін «гетероциклоалкіл» включені моноциклічні 4-, 5-, 6- і 7-членні гетероциклоалкільні групи. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або біциклічні або поліциклічні (наприклад, що мають два або три конденсованих або містчкових кільця) кільцеві системи або спіроцикли. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група являє собою моноциклічну групу, що має 1, 2 або 3 гетероатомів, незалежно вибрані з нітрогену, сульфору і кисню. Кільцеві атоми вуглецю і гетероатомів гетероциклоалкільної групи можуть бути необов'язково окислені з утворенням оксо або сульфідогрупи або іншого окисленого зв'язку (наприклад, C(O), S(O), C(S), S(O)₂, N-оксиду тощо) або атом азоту може бути кватернізований. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана через кільцеутворюючий атом вуглецю або кільцеутворюючий гетероатом. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах здійснення гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 подвійних зв'язків. Також у визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, які мають одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто що мають спільний зв'язок) з гетероциклоалкільним кільцем, наприклад бензо- або тієнільні похідні піперидину, морфоліну, азепіну тощо. Гетероциклоалкільна група, яка містить конденсоване ароматичне кільце, може бути приєднана через будь-який кільцеутворюючий атом, включаючи кільцеутворюючий атом конденсованого ароматичного кільця. Приклади гетероциклоалкільних груп включають азетидин, азепаніл, дигідробензофураніл, дигідрофураніл, дигідропіраніл, морфоліно, 3-окса-9-азаспіро[5.5]ундеканіл, 1-окса-8-азаспіро[4.5]деканіл, піперидиніл, піперазиніл, оксопіперазиніл, піраніл, піролідиніл, хінуклідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, тропаніл, 4,5,6,7-тетрагідротіазоло[5,4-с]піридиніл і тіоморфоліно.

«Гетероциклоалкіл» або «гетероцикло» може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним. При необов'язковому заміщенні один або більше атомів гідрогену в групі (наприклад, від 1 до 4, від 1 до 2 або 1) можуть бути замінені групою, незалежно вибраною з

фтору, гідрокси, алкокси, аміно, алкіламіно, ациламіно, тіо і алкілтіо. У деяких аспектах заміщена гетероциклічна група може включати екзо- або ендациклічний алкен (наприклад, циклогекс-2-ен-1-іл). У деяких аспектах гетероциклічна група є незаміщеною або необов'язково заміщеною.

5 Необов'язкове заміщення

У контексті цього документа група необов'язково заміщена, якщо спеціально не вказано інше. Термін «необов'язково заміщений» стосується заміщеного або незаміщеного елементу. У деяких варіантах здійснення алкільні, алкенільні, алкінільні, карбоциклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні і гетероарильні групи являють собою необов'язково заміщені.

10 «Необов'язково заміщений» стосується групи, яка може бути заміщена або незаміщена (наприклад, «заміщена» або «незаміщена» алкільна, «заміщена» або «незаміщена» алкенільна, «заміщена» або «незаміщена» алкінільна, «заміщена» або «незаміщена» циклоалкільна, «заміщена» або «незаміщена» гетероциклоалкільна, «заміщена» або «незаміщена» арильна або «заміщена» або «незаміщена» гетероарильна група). Загалом, термін «заміщений»

15 означає, що щонайменше один гідроген, присутній в групі, замінений допустимим замісником, наприклад замісником, який при заміщенні призводить до стабільної сполуки, наприклад, до сполуки, яка сама по собі не піддається трансформації, як-от перегрупування, циклізація, елімінування або інша реакція. Якщо не вказано інше, «заміщена» група має замісник в одному або декількох заміщуваних положеннях групи та коли заміщено більше одного положення в

20 будь-якій даній структурі, замісник є або однаковим, або різним в кожній позиції. Передбачається, що термін «заміщений» включає заміщення всіма допустимими замісниками органічних сполук і включає будь-який із замісників, описаних в цьому документі, що призводить до утворення стабільної сполуки. У цьому винаході розглядаються будь-які та всі такі комбінації, щоб отримати стабільну сполуку. Для цілей цього винаходу гетероатоми, як-от нітроген, можуть

25 мати водневі замісники та/або будь-який придатний замісник, як описано в цьому документі, які задовольняють валентності гетероатомів та призводять до утворення стабільного фрагмента. Винахід не призначений для обмеження будь-яким чином ілюстративними замісниками, описаними в цьому документі.

Ілюстративні замісники атома карбону включають, але не обмежуються ними, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, C_{1-10} алкіл, C_{1-10} пергалогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ карбоциклоалкіл, $3\text{-}14\text{-}$ членний гетероциклоалкіл, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ арил і $5\text{-}14\text{-}$ членний гетероарил, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

або два гемінальних гідрогени на атомі карбону замінені групою $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ або $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

45 кожен приклад R^{aa} незалежно вибраний з $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ пергалогеналкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкенілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкінілу, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкілу, $3\text{-}14\text{-}$ членного гетероциклоалкілу, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ арилу і $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарилу або дві групи R^{aa} об'єднуються з утворенням $3\text{-}14\text{-}$ членного гетероциклоалкільного або $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

50 кожен приклад R^{bb} незалежно вибраний з гідрогену, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ пергалогеналкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкенілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкінілу, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкілу, C_{6-14} арилу і $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарилу або дві групи R^{bb} об'єднуються з утворенням $3\text{-}14\text{-}$ членного гетероциклоалкільного або $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

55 кожен приклад R^{cc} незалежно вибраний з гідрогену, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ пергалогеналкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкенілу, $(\text{C}_2\text{-C}_{10})$ алкінілу, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ циклоалкілу, $3\text{-}14\text{-}$ членного гетероциклоалкілу, $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$ арилу і $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарилу або дві групи R^{cc} об'єднуються з утворенням $3\text{-}14\text{-}$ членного гетероциклоалкільного або $5\text{-}14\text{-}$ членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2,

3, 4 або 5 групами R^{dd} ;

кожен приклад R^{dd} незалежно вибраний з галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, (C_1-C_{10}) алкілу, (C_1-C_{10}) пергалогеналкілу, (C_2-C_{10}) алкенілу, (C_2-C_{10}) алкінілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 3–10-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу, 5–10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщені 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} або два гемінальних замісники R^{dd} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$;

кожен приклад R^{ee} незалежно вибраний з (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) пергалогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу і 3-10-членного гетероциклоалкілу і 3-10-членного гетероарилу, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, гетероалкіл, гетероалкеніл, гетероалкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} ;

кожен приклад R^{ff} незалежно вибраний з гідрогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) пергалогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу і 5-10-членного гетероарилу або дві групи R^{ff} об'єднуються з утворенням 3-10-членного гетероциклоалкільного або 5-10-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{99} ; і

кожен приклад R^{99} незалежно являє собою галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ алкіл, $-ON(C_{1-6}алкіл)_2$, $-N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-N(C_{1-6}алкіл)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}алкіл)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}алкіл)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}алкіл)(C_{1-6}алкіл)$, $-N(OH)(C_{1-6}алкіл)$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}алкіл$, $-SS(C_{1-6}алкіл)$, $-C(=O)(C_{1-6}алкіл)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}алкіл)$, $-OC(=O)(C_{1-6}алкіл)$, $-OCO_2(C_{1-6}алкіл)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}алкіл)$, $-NHC(=O)(C_{1-6}алкіл)$, $-N(C_{1-6}алкіл)C(=O)(C_{1-6} алкіл)$, $-NHCO_2(C_{1-6}алкіл)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}алкіл)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}алкіл)$, $-OC(=NH)(C_{1-6}алкіл)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}алкіл$, $-C(=NH)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}алкіл)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}алкіл)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(C_{1-6}алкіл)$, $-SO_2N(C_{1-6}алкіл)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}алкіл)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}алкіл$, $-SO_2OC_{1-6}алкіл$, $-OSO_2C_{1-6}алкіл$, $-SOC_{1-6}алкіл$, $-Si(C_{1-6}алкіл)_3$, $-OSi(C_{1-6}алкіл)_3$, $-C(=S)N(C_{1-6}алкіл)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}алкіл)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}алкіл)$, $-C(=S)SC_{1-6}алкіл$, $-SC(=S)SC_{1-6}алкіл$, $-P(=O)_2(C_{1-6}алкіл)$, $-P(=O)(C_{1-6}алкіл)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}алкіл)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}алкіл)_2$, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) пергалогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил, 3–10-членний гетероциклоалкіл, 5–10-членний гетероарил; або два гемінальних замісники R^{99} можуть бути з'єднані з утворенням $=O$ або $=S$; де X^- являє собою протион.

Як було зазначено раніше, атоми нітрогену можуть бути заміщеними або незаміщеними, якщо дозволяє валентність, і включають первинні, вторинні, третинні і четвертинні атоми нітрогену. Ілюстративні замісники атома нітрогену включають, але не обмежуються ними, гідроген, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, (C_1-C_{10}) алкіл, (C_1-C_{10}) пергалогеналкіл, (C_2-C_{10}) алкеніл, (C_2-C_{10}) алкініл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 3–14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил і 5–14-членний гетероарил або дві групи R^{cc} , приєднані до атома N, з'єднані з утворенням 3–14-членного гетероциклоалкілу або 5-14-членного гетероарильного кільця, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} і, де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} і R^{dd} відповідають визначенням вище.

У деяких варіантах здійснення замісник, присутній на атомі нітрогену, являє собою азотозахисну групу (що також називається в цьому документі «амінозахисною групою»). Азотозахисні групи включають, але не обмежуються ними, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, (C_1-C_{10}) алкіл (наприклад, аралкіл, гетероаралкіл), (C_2-C_{10}) алкеніл, (C_2-C_{10}) алкініл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{14}) арил і 5-14-членні гетероарильні групи, де кожен алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, аралкіл, арил і гетероарил незалежно заміщений 0, 1, 2, 3, 4 або 5 групами R^{dd} і, де R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} і R^{dd} відповідають визначенням вище. Азотозахисні групи добре відомі в цій області техніки і включають групи, детально описані в публікації Protecting

Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включений в цей документ за допомогою посилання.

Наприклад, азотозахисні групи, як-от амідні групи (наприклад, $-C(=O)R^{aa}$), включають, але не обмежуються ними, формаїд, ацетаїд, хлорацетаїд, трихлорацетаїд, трифторацетаїд, 5 феноїлацетаїд, 3-фенілпропанаїд, піколінаїд, 3-піридилкарбоксамід, похідна N-бензоїлфенілаланілу, бензаїд, п-фенілбензаїд, о-нітрофенілацетаїд, о-нітрофеноксиацетаїд, ацетоацетаїд, (N'-дитіобензилоксиацетиламіно)ацетаїд, 3-(п-гідроксифеніл)пропанаїд, 3-(о-нітрофеніл)пропанаїд, 2-метил-2-(о-фенілазофенокси)пропанаїд, 2-метил-2-(о-нітрофенокси)пропанаїд 4-хлорбутанаїд, 3-метил-3-нітробутанаїд, о-нітроцинаїд, похідна N-ацетилметіоніну, о-нітробензаїд і о- 10 (бензоїлоксиметил)бензаїд.

Азотозахисні групи, як-от карбаматні групи (наприклад, $-C(=O)OR^{aa}$), включають, але не обмежуються ними, метилкарбамат, етилкарбамат, 9-флуоренілметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)флуоренілметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)флуоренілметилкарбамат, 2,7-ди-трет-бутил- 15 [9-(10,10-діоксо-10,10,10,10-тетрагідротіоксантіл)]метилкарбамат (DBD-Tmoc), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлоретилкарбамат (Troc), 2-триметилсилілетилкарбамат (Teoc), 2-фенілетилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилетилкарбамат (Adroc), 1,1-диметил-2-галогенетилкарбамат, 1,1-диметил-2,2-диброметилкарбамат (DB-трет-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-біфеніліл)етилкарбамат (Broc), 1-(3,5-ди-трет-бутилфеніл)-1-метилетилкарбамат 20 (трет-Buteoc), 2-(2'- і 4'-піридил)етилкарбамат (Pyoc), 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамідо)етилкарбамат, трет-бутил карбамат (BOC або Boc), 1-адамантилкарбамат (Adoc), вінілкарбамат (Voc), алілкарбамат (Alloc), 1-ізопропілалілкарбамат (Ipaoc), цинамілкарбамат (Coc), 4-нітроцинамілкарбамат (Noc), 8-хінолілкарбамат, N-гідроксипіперидинілкарбамат, алкілдитіокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), п-метоксибензилкарбамат (Moz), п-нітробензилкарбамат, п-бромбензилкарбамат, п-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфінілбензилкарбамат (MsZ), 9-антрілметилкарбамат, дифенілметилкарбамат, 2-метилтіоетилкарбамат, 2-метилсульфонілетилкарбамат, 2-(п-толуенсульфоніл)етилкарбамат, [2-(1,3- 30 дитіаніл)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтіофенілкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтіофенілкарбамат (Bmpc), 2-фосфоніоетилкарбамат (Peoc), 2-трифенілфосфоніоізопропілкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-ціаноетилкарбамат, м-хлор-п-ацилоксибензилкарбамат, п-(дигідроксиборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолілметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонілметилкарбамат (Tcroc), м-нітрофенілкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, о-нітробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нітробензилкарбамат, феніл (о-нітрофеніл)метилкарбамат, трет-амілкарбамат, S-бензилтіокарбамат, п-ціанобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, циклопропілметилкарбамат, п-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксіяцилвінілкарбамат, о-(N,N-диметилкарбоксамідо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамідо)пропілкарбамат, 1,1-диметилпропілкарбамат, ди(2-піридил)метилкарбамат, 2-фуранілметилкарбамат, 2-йодетилкарбамат, ізоборинілкарбамат, ізобутилкарбамат, ізонікотинілкарбамат, п-(п'-метоксифенілазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропілметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-(п-фенілазофеніл)етилкарбамат, 1-метил-1-фенілетилкарбамат, 1-метил-1-(4-піридил)етилкарбамат, фенілкарбамат, п-(фенілазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-трет-бутилфенілкарбамат, 4-(триметиламоній)бензилкарбамат і 2,4,6-триметилбензилкарбамат.

Азотозахисні групи, як-от сульфонамідні групи (наприклад, $-S(=O)_2R^{aa}$), включають, але не обмежуються ними, п-толуенсульфонамід (Ts), бензолсульфонамід, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфонамід (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфонамід (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфонамід (Mte), 4-метоксибензолсульфонамід (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфонамід (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфонамід (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонамід (Pmc), метансульфонамід (Ms), β-триметилсилілетансульфонамід (SES), 9-антраценсульфонамід, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензолсульфонамід (DNMBS), бензилсульфонамід, 55 трифторметилсульфонамід і фенацилсульфонамід.

Інші захисні групи нітрогену включають, але не обмежуються ними, похідне фенотіазиніл-(10)-ацилу, похідне N'-п-толуенсульфоніламіноацилу, похідне N'-феніламініотіоацилу, похідне N-бензоїлфенілаланілу, похідне N-ацетилметіоніну, 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он, N-фталімід, N-дитіасукцинімід (Dts), N-2,3-дифенілмалеїмід, N-2,5-диметилпірол, N-1,1,4,4- 60

тетраметилдисилілазациклопентановий аддукт (STABASE), 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-тріазаціклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-добензил-1,3,5-тріазаціклогексан-2-он, 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридон, N-метиламін, N-аліламін, N-[2-(триметилсиліл)етоксиг]метиламін (SEM), N-3-ацетоксипропіламін, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл)амін, четвертні амонієві солі, N-бензиламін, N-ди(4-метоксифеніл)метиламін, N-5-добензосубериламін, N-трифенілметиламін (Tr), N-[(4-метоксифеніл)дифенілметил]амін (MMTr), N-9-фенілфлуореніламін (PhF), N-2,7-дихлор-9-флуоренілметиленамін, N-фероценілметиламіно (Fcm), N-2-піколіламіно N'-оксид, N-1,1-диметилтіометиленамін, N-бензиліденамін, N-р-метоксибензиліденамін, N-дифенілметиленамін, N-[(2-піридил)мезитил]метиленамін, N-(N',N'-диметиламінометиленамін), N,N'-ізопропілідендіамін, N-р-нітробензиліденамін, N-саліциліденамін, N-5-хлорсаліциліденамін, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметиленамін, N-циклогексиліденамін, N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)амін, похідне N-борану, похідне N-дифенілборинової кислоти, N-[феніл(пентаацилхром- або вольфрам)ацил]амін, хелат N-міді, хелат N-цинку, N-нітроамін, N-нітрозоамін, N-оксид аміну, дифенілфосфінамід (Dpp), диметилтіофосфінамід (Mpt), дифенілтіофосфінамід (Ppt), диалкілфосфорамідати, дибензилфосфорамідат, дифенілфосфорамідат, бензолсульфенамід, о-нітробензолсульфенамід (Nps), 2,4-динітробензолсульфенамід, пентахлорбензолсульфенамід, 2-нітро-4-метоксибензолсульфенамід, трифенілметилсульфенамід і 3-нітропіридинсульфенамід (Npys).

У деяких варіантах здійснення замісник, присутній на атомі кисню, являє собою захисну групу кисню (що також називається в цьому документі «гідроксил-захисною групою»). Захисні групи кисню включають, але не обмежуються ними, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ і $-P(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} відповідають визначенням вище. Захисні групи кисню добре відомі в цій області техніки і включають групи, детально описані в публікації Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включений в цей документ за допомогою посилання.

Ілюстративні захисні групи кисню включають, але не обмежуються ними, метил, метоксиметил (MOM), метилтіометил (MTM), трет-бутилтіометил, (фенілдиметилсиліл)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), п-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (п-AOM), гваяколметил (GUM), трет-бутоксиметил, 4-пентенілоксиметил (POM), силлоксиметил, 2-метоксиетоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлоретоксиметил, біс (2-хлоретокси)метил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEMOR), тетрагідропіраніл (THP), 3-бромтетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагідропіраніл (MTHP), 4-метокситетрагідротіопіраніл, 4-метокситетрагідротіопіраніл S,S-діоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іл (CTMP), 1,4-діоксан-2-іл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофураніл, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іл, 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 1-метил-1-метоксіетил, 1-метил-1-бензилоксіетил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторетил, 2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-(фенілселеніл)етил, трет-бутил, аліл, п-хлорфеніл, п-метоксифеніл, 2,4-динітрофеніл, бензил (Bn), п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-ціанобензил, п-фенілбензил, 2-піколіл, 4-піколіл, 3-метил-2-піколіл N-оксид, дифенілметил, п,п'-динітробензгідрил, 5-добензосуберил, трифенілметил, α-нафтилдифенілметил, п-метоксифенілдифенілметил, ди(п-метоксифеніл)фенілметил, три(п-метоксифеніл)метил, 4-(4'-бромфенацилокси)фенілдифенілметил, 4,4',4"-трис(4,5-дихлорфталімідофеніл)метил, 4,4',4"-трис(левуліноілокси)фенілметил, 4,4',4"-трис(бензоїлокси)фенілметил, 3-(імідазол-1-іл)біс(4,4'-диметоксифеніл)метил, 1,1-біс(4-метоксифеніл)-1'-піренілметил, 9-антрил, 9-(9-феніл)ксантеніл, 9-(9-феніл-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитіолан-2-іл, бензізотіазоліл S, S-діоксид, триметилсиліл (TMS), триетилсиліл (TES), триізопропілсиліл (TIPS), диметилізопропілсиліл (IPDMS), діетилізопропілсиліл (DEIPS), диметилтексилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл (TBDMS), трет-бутилдифенілсиліл (TBDPS), трибензилсиліл, три-п-ксилілсиліл, трифенілсиліл, дифенілметилсиліл (DPMS), трет-бутилметоксифенілсиліл (TBMPS), форміат, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксіяцетат, трифенілметоксіяцетат, феноксіяцетат, п-хлорфеноксіяцетат, 3-фенілпропіонат, 4-оксопентаноат (левулінат), 4,4-(етилендитіо)пентаноат (левуліноїлдитіоацеталь), півалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, р-фенілбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), метилкарбонат, 9-флуоренілметилкарбонат (Fmoc), етилкарбонат, 2,2,2-трихлоретилкарбонат (Troc), 2-(триметилсиліл)етилкарбонат (TMSEC), 2-(фенілсульфоніл)етилкарбонат (Psec), 2-

(трифенілфосфоніо)етилкарбонат (Реос), ізобутилкарбонат, вінілкарбонат, алілкарбонат, трет-бутилкарбонат (Вос або Вос), п-нітрофенілкарбонат, бензилкарбонат, п-метоксибензилкарбонат, 3,4-диметоксибензилкарбонат, о-нітробензилкарбонат, п-нітробензилкарбонат, S-бензилтіокарбонат, 4-етокси-1-нафтилкарбонат, метилдитіокарбонат, 2-йодобензоат, 4-азидобутират, 4-нітро-4-метилпентаноат, о-(дибромметил)бензоат, 2-формілбензолсульфонат, 2-(метилтіометокси)етил, 4-(метилтіометокси)бутират, 2-(метилтіометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксіацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксіацетат, 2,4-біс(1,1-диметилпропіл)феноксіацетат, хлордифенілацетат, ізобутират, моносукциноат, (Е)-2-метил-2-бутеноат, о-(метоксіацил)бензоат, α-нафтоат, нітрат, алкіл N,N,N',N'-тетраметилфосфородіамідат, алкіл N-фенілкарбамат, борат, диметилфосфінотіол, алкіл 2,4-динітрофенілсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат і тозилат (Ts).

У деяких варіантах здійснення замісник, присутній на атомі сульфуру, являє собою серозахисну групу (що також називається «тіолозахисною групою»). Захисні групи сульфуру включають, але не обмежуються ними, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ і $-P(=O)(NR^{bb})_2$, де R^{aa} , R^{bb} і R^{cc} відповідають визначенням вище. Серозахисні групи добре відомі в цій області техніки і включають групи, детально описані в публікації *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, включений в цей документ за допомогою посилання.

У контексті цього документа термін «відхідна група» (LG) — це термін, зрозумілий в цій області техніки, що стосується молекулярного фрагменту, який відходить з парою електронів при розщепленні гетеролітичного зв'язку, причому молекулярний фрагмент являє собою аніон або нейтральну молекулу. У контексті цього документа відхідна група може являти собою атом або групу, здатну до заміщення нуклеофілом. Див., наприклад, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* 6th ed. (501-502). Ілюстративні відхідні групи включають, але не обмежуються ними, галоген (наприклад, хлор, бром, йод), $-OR^{aa}$ (коли атом О приєднаний до карбонільної групи, де R^{aa} відповідає визначенню вище), $-O(C=O)R^{LG}$ або $-O-O(SO)_2R^{LG}$ (наприклад, тозил, мезил, безил), де R^{LG} являє собою необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщений гетероарил. У певних варіантах здійснення відхідна група являє собою галоген.

Терміни, для яких наведені визначення вище, конкретно наведені в Прикладах.

«Вихід» для кожної з реакцій, описаних в цьому документі, виражається у відсотках від теоретичного виходу.

«Пацієнт» для цілей цього винаходу включає людей і будь-яких інших тварин, зокрема ссавців, а також інші організми. Таким чином, способи застосовні як для лікування людини, так і для застосування у ветеринарії. У переважному варіанті здійснення пацієнт є ссавцем, а в найбільш переважному варіанті здійснення пацієнт є людиною. Приклади переважних ссавців включають мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, велику рогату худобу, овець, коней і приматів.

«Кіназозалежні захворювання або стани» стосуються патологічних станів, які залежать від активності однієї або більше кіназ. Кінази прямо або опосередковано беруть участь в шляхах трансдукції сигналів різних клітинних активностей, включаючи проліферацію, адгезію, міграцію, диференціювання та інвазію. Захворювання, асоційовані з кіназною активністю, включають ріст пухлини, патологічну неоваскуляризацію, яка підтримує зростання солідної пухлини, і асоційовані з іншими захворюваннями, в які залучена надмірна місцева васкуляризація, як-от очні захворювання (діабетична ретинопатія, вікова дегенерація жовтої плями тощо) і запальні захворювання (псоріаз, ревматоїдний артрит тощо).

«Терапевтично ефективна кількість» являє собою кількість сполуки за цим винаходом, яка при введенні пацієнту послаблює симптом захворювання. Кількість сполуки за винаходом, яка становить «терапевтично ефективну кількість», буде варіюватися залежно від сполуки, хворобливого стану та його тяжкості, віку пацієнта, який підлягає лікуванню, тощо. Терапевтично ефективна кількість може бути визначена зазвичай фахівцем в цій галузі з урахуванням його власних знань та цього розкриття.

«Рак» стосується клітинно-проліферативних захворювань, що включають: серцеві: саркома (ангіосаркома, фібросаркома, рабдіоміосаркома, ліпосаркома), міксому, рабдіому, фіброму, ліпому і тератому; голови та шиї: плоскоклітинний рак голови та шиї, рак гортані та гортаноглотки, рак порожнини носа і навколонузових пазух, рак носоглотки, рак слинної залози, рак ротової порожнини і ротоглотки; легеневі: бронхогенна карцинома (плоскоклітинна,

недиференційована дрібноклітинна, недиференційована крупноклітинна, аденокарцинома, недрібноклітинний рак легенів), альвеолярна (bronхіолярна) карцинома, бронхіальна аденома, саркома, лімфома, хондроматозна гамартома, мезотеліома; товстої кишки: колоректальний рак, аденокарцинома, гастроінтестинальні стромальні пухлини, лімфома, нейроендокринні пухлини, синдром Туркота; гастроінтестинальні: рак шлунка, аденокарцинома шлунково-стравохідного переходу, стравоходу (плоскоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, ульцерогенна аденома підшлункової залози, карциноїдна пухлина, віпома), тонкої кишки (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстої кишки (аденокарцинома, трубчаста аденома, ворсинчата аденома, гамартома, лейоміома); молочної залози: метастатичний рак молочної залози, протокова карцинома *in situ*, інвазивна протокова карцинома, трубчаста карцинома, медулярна карцинома, слизова карцинома, лобулярна карцинома *in situ*, потрійний негативний рак молочної залози; сечостатевого шляхів: нирки (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома], лімфома, лейкоз, нирково-клітинна карцинома), сечового міхура і уретри (плоскоклітинний рак, карцинома перехідних клітин, аденокарцинома, уротеліальна карцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома, кастраційно-резистентний рак передміхурової залози), яєчок (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератоканцерома, хоріокарцинома, саркома, інтерстиціально-клітинний рак, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома), світлоклітинна карцинома, папілярна карцинома; печінки: гепатома (гепатоцелюлярна карцинома), холангіокарцинома, гепатобластома, ангіосаркома, гепатоцелюлярна аденома, гемангіома; кісткові: остеогенна саркома (остеосаркома), фібросаркоми, злоякісна фіброзна гістіоцитоз, хондросаркома, саркома Юїнга, злоякісна лімфома (саркома клітин ретикулума), множинна мієлома, злоякісна гігантська хордома пухлинних клітин, остеохондрома (кістково-хрящові екзостози), доброякісна хондрома, хондробластома, хондроміксифіброма, остеοїдна остеοма і гігантоклітинні пухлини; щитовидної залози: медулярний рак щитовидної залози, диференційований рак щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози, фолікулярний рак щитовидної залози, гюртле-клітинний рак і анапластичний рак щитовидної залози; нервової системи: черепа (остеома, гемангіома, гранульома, ксантома, деформуючий остоз), мозкової оболонки (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитоз, медулобластома, гліома, епендиміома, герміома [пінеалома], поліморфна гліобластома, лігодендрогліома, шваннома, ретинобластома, вроджені пухлини), нейрофіброма спинного мозку, менінгіома, гліома, саркома); гінекологічні: матки (рак ендометрію), шийки матки (рак шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (рак яєчника [серозна цистаденокарцинома, слизова цистаденокарцинома, неklasифікований рак], гранульозно-текальні клітинні пухлини, пухлина зі сертолі-лейдигівських клітин, дисгерміома, злоякісна тератома), вульви (плоскоклітинна карцинома, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (прозора клітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, ботріоїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома), фаллопійєвих труб (карцинома); гематологічні захворювання: кров (мієлоїдний лейкоз [гострий і хронічний], гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, мієлопроліферативні захворювання, множинна мієлома, мієлодиспластичний синдром), хвороба Ходжкіна, неходжкінська лімфома [злоякісна лімфома]; шкіри: злоякісна меланома, базальноклітинний рак, плоскоклітинний рак, саркома Капоші, дисплазія родимок, ліпома, ангіома, дерматофіброма, келоїди, псоріаз; і наднирників: нейробластома. Таким чином, термін «ракова клітина» в даному документі включає клітину, уражену будь-яким із зазначених вище- станів.

«Фармацевтично прийнятні солі» включають «фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти» і «фармацевтично прийнятні солі приєднання основи». «Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти» стосуються тих солей, які зберігають біологічну ефективність вільних основ і які не є біологічно або іншим чином небажаними, утвореними з неорганічними кислотами, як-от хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, тощо, а також з органічними кислотами, як-от оцтова кислота, трифтороцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, п-толуенсульфонова кислота, саліцилова кислота тощо.

«Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ» включають солі, отримані з неорганічних основ, як-от солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді,

марганцю, алюмінію тощо. Прикладами солей є солі амонію, калію, натрію, кальцію і магнію. Солі, отримані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають, але не обмежуються ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, як-от ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, тріетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, поліамінні смоли тощо. Прикладами органічних основ є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн. (Див., наприклад, публікації S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19, який включений в цей документ за допомогою посилання.

У контексті цього документа термін «сполука» означає все стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери і ізотопи зображених структур. Термін також стосується сполук цього винаходу незалежно від способу їх отримання, наприклад, синтетично, за допомогою біологічного процесу (наприклад, метаболізму або перетворення ферменту) або їх комбінації.

Сполуки за винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, присутніх в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають ті атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові значення. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Будь-яка зі стадій або послідовностей способу, розкритих в цьому документі та/або заявлених у формулі винаходу, може бути виконана в атмосфері інертного газу, більш конкретно в атмосфері аргону або азоту. Крім того, способи за цим винаходом можуть здійснюватися у вигляді напівбезперервних або безперервних процесів, більш переважно у вигляді безперервних процесів.

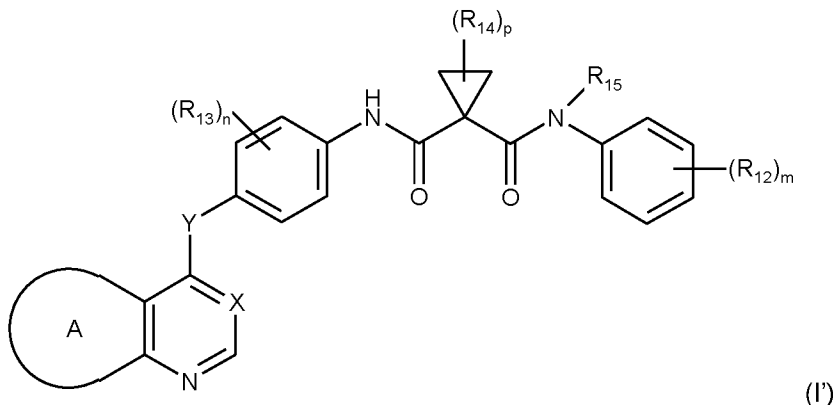
Крім того, багато стадій і послідовностей способу, які описані в цьому документі, можуть бути телескопованими.

В цілому, номенклатура, яка використовується в цій заявці, базується на угодах з присвоєння імен, прийнятих Міжнародним союзом теоретичної і прикладної хімії (IUPAC). Хімічні структури, показані в цьому документі, були отримані з використанням CHEMDRAW®. Будь-яка відкрита валентність, присутня на атомі карбону, кисню або нітрогену в структурах, наведених в цьому документі, вказує на присутність атома водню.

Варіанти здійснення цього винаходу

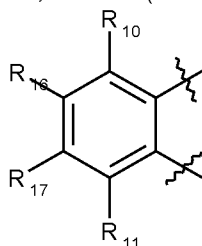
В одному аспекті цей винахід включає сполуку для модуляції активності кінази відповідно до Формули I', Формули I або Формули II.

В одному аспекті винахід включає сполуку формули I':



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

Y вибраний з O, S, SO, SO₂, NH і -N(C₁₋₆ алкілу)-;



(i) кільце A являє собою

і X являє собою N;

R₁₆ вибраний з групи, що складається з (C₂-C₆) алкенілу, (C₂-C₆) алкінілу, (C₆-C₁₀) арилу, (C₃-

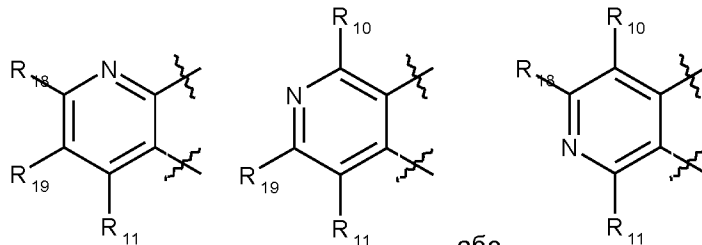
C₁₀) циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, -CN, -NHOH, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a; і

5 R₁₇ вибраний з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і -S(O)₂NR^aR^a, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₆ або R₁₇, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b, за умови, що R₁₆ або R₁₇ являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

20 R₁₆ вибраний з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і -S(O)₂NR^aR^a, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил, 4-14-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₆, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b; і

35 R₁₇ вибраний з групи, що складається з (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -CN, -NHOH, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a, за умови, що R₁₆ або R₁₇ являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

40 R₁₆ і R₁₇, взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b; або



45 (ii) кільце А являє собою , або , і Х являє собою N або CH, де

50 R₁₈ і R₁₉, кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -

NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і -S(O)₂NR^aR^a, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5-14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₈ або R₁₉, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b: або

R₁₈ і R₁₉, взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C₃₋₇ циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b;

R_{10} і R_{11} , кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $(5-14-членний\ гетероарил)-(C_1-C_4)алкілену-$, $(4-14-членний\ гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)алкілену-$, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a, де (C_1-C_6) алкіл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 5–14-членний гетероарил, 4–14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14-членний\ гетероарил)-(C_1-C_4)алкілен-$ і $(4-14-членний\ гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)алкілен-$ з R_1 або R_2 , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b:

кожен R₁₃ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, --NH (C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆алкілу)₂, і (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкокси, -NH (C₁-C₆)алкіл, -N(C₁-C₆алкіл)₂, і (C₃-C₆)циклоалкіл з R₃, кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними замісниками R⁹;

кожен R₁₄ незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆алкілу)₂, фенолу, фенол-(C₁-C₂)алкілену, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, 4-6-членного гетероциклоалкілу, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, 5-6-членного гетероарилу, (5-6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену- і -OR^e, де (C₁-C₆)алкіл, фенол, фенол-(C₁-C₂)алкілен, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, 4-6-членний гетероциклоалкіл, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, 5-6-членний гетероарил і (5-6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₄, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^g,

R_{15} являє собою H :

кожен R₁₂ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, феніл-(C₁-C₂)алкілену і (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (4-6-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, феніл-(C₁-C₂)алкілен і (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- з R₁₂, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу-(C₁-C₄) алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкілу-(C₁-C₄)алкілену-, (5–14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5–14-членний гетероарил, 4–14-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–14-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^a, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^d;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-

(C₁₀)циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NHOR^c, -OR^c, -SR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cS(O)₂R^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^c, -C(=NOH)R^c, -C(=NOH)NR^c, -C(=NCN)NR^cR^c, -NR^cC(=NCN)NR^cR^c, -C(=NR^c)NR^cR^c, -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, -NHR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(=NR^c)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -S(O)R^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cC(O)R^c, -Si(R^c)₃, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ і -S(O)₂NR^cR^c, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^b, кожен додатково необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^d;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^c, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^f;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, галогену, (C₆-C₁₀)арилу, 5–10-членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e і -S(O)₂NR^eR^e, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₆-C₁₀)арил, 5–10-членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^d, кожен необов'язково заміщений 1, 2, і 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, 5- або 6-членного гетероарилу, (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₄)алкенілу і (C₂-C₄)алкінілу, де (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил, 5- або 6-членний гетероарил, 4-7-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен-, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, (C₂-C₄)алкеніл і (C₂-C₄)алкініл з R^e, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^f;

або будь-які два замісники R^a разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

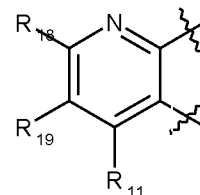
або будь-які два замісники R^c разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

або будь-які два замісники R^e разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

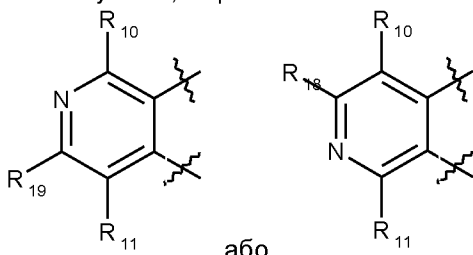
кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілію, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкіл, феніл, (C₃-C₆)циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил з R^f, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)галогеналкокси, фенілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-6-членного гетероциклоалкілу;

кожен R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, $-OH$, $-CN$, $-COOH$, $-COO-$ (C_1 - C_4)алкілу, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_6)$ алкілу, $-N((C_1-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6)алкілу, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкілтію, (C_1-C_6)галогеналкілу, (C_1-C_6)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C_3-C_6)циклоалкілу;

- 5 кільцевий атом нітрогену в хіноліновому фрагменті формули А не обов'язково окислений;
 підрядковий індекс n дорівнює цілому числу 1, 2, 3 або 4;
 підрядковий індекс m дорівнює цілому числу 1, 2, 3, 4 або 5; і
 підрядковий індекс p дорівнює цілому числу 0, 1, 2, 3 або 4;

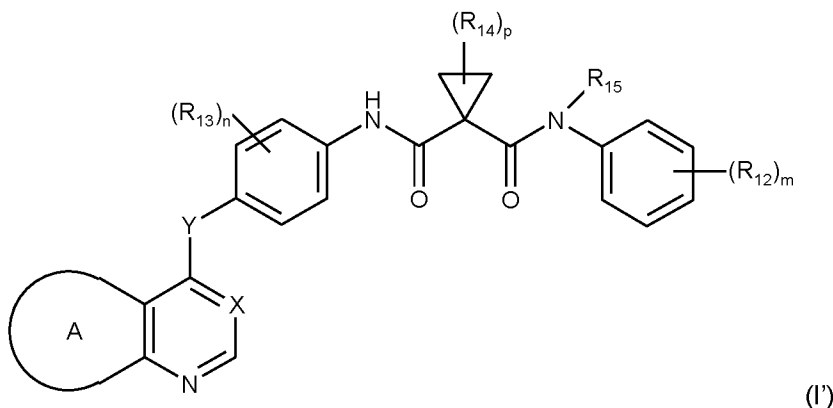


за умови, що коли X являє собою $C-H$, кільце А являє собою



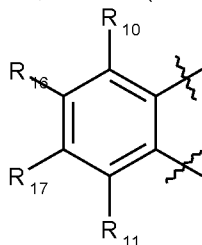
10

В одному аспекті винахід включає сполуку формули I':



(I')

- 15 або її фармацевтично прийнятну сіль, де:
 X являє собою N або CH ;
 Y вибраний з O , S , SO , SO_2 , NH і $-N(C_1-6$ алкілу)-;



(i) кільце А являє собою

- 20 R_{16} вибраний з групи, що складається з (C_2-C_6)алкенілу, (C_2-C_6)алкінілу, (C_6-C_{10})арилу, (C_3-C_{10})циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOH^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $S(O)_2NR^aR^a$; і

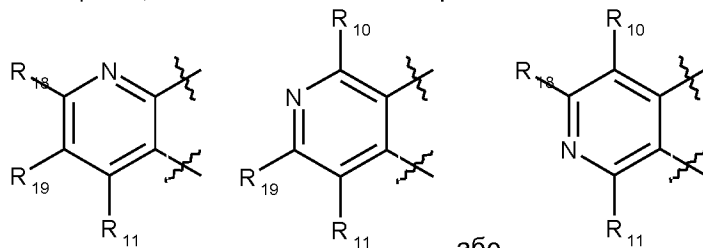
- 25 R_{17} вибраний з $-H$, галогену, (C_1-C_6)алкілу, (C_2-C_6)алкенілу, (C_2-C_6)алкінілу, (C_1-C_6)галогеналкілу, (C_1-C_6)галогеналкокси, (C_6-C_{10})арил-(C_1-C_4)алкілену-, (C_3-C_{10})циклоалкіл-(C_1-C_4)алкілену-, (5-14-членний гетероарил)-(C_1-C_4)алкілену-, (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C_1-C_4)алкілену-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOH^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOH^a$, $-C(O)OR^a$, $-$

$C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14)$ -членний гетероарил- (C_1-C_4) алкілен- і $(4-14)$ -членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен- з R_{16} або R_{17} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b , за умови, що R_{16} або R_{17} являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

R_{16} вибраний з $-H$, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $(5-14)$ -членний гетероарил- (C_1-C_4) алкілену-, $(4-14)$ -членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил, 4-14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14)$ -членний гетероарил- (C_1-C_4) алкілен- і $(4-14)$ -членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен- з R_{16} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b ; і

R_{17} вибраний з групи, що складається з (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, $-CN$, $-NHOH$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, за умови, що R_{16} або R_{17} являє собою 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл, тоді 5-членний гетероарил або 5-7-членний гетероциклоалкіл не з'єднується з конденсованим фенільним кільцевим фрагментом через кільцевий атом нітрогену; або

R_{16} і R_{17} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_{3-7} циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_{3-7} циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b ; або



(ii) кільце А являє собою

R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з $-H$, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $(5-14)$ -членний гетероарил- (C_1-C_4) алкілену-, $(4-14)$ -членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NHOR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^a$, $-NHR^a$, $-NR^aR^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(=NR^a)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)R^a$, $-C(=NOH)R^a$, $-C(=NOH)NR^a$, $-C(=NCN)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $-C(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $-NR^aS(O)R^a$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)NR^aR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ і $-S(O)_2NR^aR^a$, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, $(5-14)$ -членний гетероарил- (C_1-C_4) алкілен- і $(4-14)$ -членний гетероциклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен- з R_{18} або R_{19} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b ; або

R_{18} і R_{19} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_{3-7} циклоалкільне кільце або конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_{3-7} циклоалкільне кільце і конденсоване 4-10-членне гетероциклоалкільне кільце,

кожне, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b ;

R_{10} і R_{11} , кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену-, (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, -NR^aS(O)R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -S(O)R^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a, де (C_1-C_6) алкіл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 5–14-членний гетероарил, 4–14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен- з R_1 або R_2 , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^b ;

кожен R_3 незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкокси, -NH₂, -NH (C_1-C_6) алкілу, -N (C_1-C_6) алкілу)₂, і (C_3-C_6) циклоалкілу, де (C_1-C_6) алкокси, -NH (C_1-C_6) алкіл, -N (C_1-C_6) алкіл)₂, і (C_3-C_6) циклоалкіл з R_3 , кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними замісниками R^g ;

кожен R_{14} незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -NH₂, -CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, -COOH, -NH (C_1-C_6) алкілу, -N (C_1-C_6) алкілу)₂, фенілу, феніл- (C_1-C_2) алкілену, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, 4-6-членного гетероциклоалкілу, (4-6-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілену-, 5-6-членного гетероарилу, (5-6-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену- і -OR^e, де (C_1-C_6) алкіл, феніл, феніл- (C_1-C_2) алкілен, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, 4-6-членний гетероциклоалкіл, (4-6-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен-, 5-6-членний гетероарил і (5-6-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- з R_{14} , кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^g ,

R_{15} являє собою H;

кожен R_{12} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -COOR^e, -CONR^eR^e, -CN, -NH₂, -NH $((C_1-C_6)$ алкілу), -N $((C_1-C_6)$ алкілу)₂, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, -CONR^aR^a, -NR^aCOR^a, -NR^aCONR^aR^a, -SO₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, (C_3-C_6) циклоалкілу, 4–6-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5–6-членного гетероарилу, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, (4–6-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілену-, феніл- (C_1-C_2) алкілену і (5- або 6-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену-, де (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, 4–6-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, (4–6-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен-, феніл- (C_1-C_2) алкілен і (5- або 6-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- з R_{12} , кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f ;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арилу- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкілу- (C_1-C_4) алкілену-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілену-, де (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 5–14-членний гетероарил, 4–14-членний гетероциклоалкіл, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- і (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен- з R^a , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^d ;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, (5–10-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілену-, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -NHOR^c, -OR^c, -SR^c, -C(O)R^c, -C(O)NR^cR^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cS(O)₂R^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^c, -C(=NOH)R^c, -C(=NOH)NR^c, -C(=NCN)NR^cR^c, -NR^cC(=NCN)NR^cR^c, -C(=NR^c)NR^cR^c, -NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, -NHR^c, -NR^cR^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(=NR^c)R^c, -NR^cC(O)OR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cS(O)R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -S(O)R^c, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂R^c, -S(O)₂NR^cC(O)R^c, -Si(R^c)₃, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ і -S(O)₂NR^cR^c, де (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_6-C_{10}) арил, $(C_3-$

C₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^b, кожен додатково необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^d;

5 кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5–10-членного гетероарилу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5–10-членний гетероарил, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^e, кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^f;

15 кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, галогену, (C₆-C₁₀)арилу, 5–10-членного гетероарилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 4–10-членного гетероциклоалкілу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN, -NH₂, -NHOR^e, -OR^e, -SR^e, -C(O)R^e, -C(O)NR^eR^e, -C(O)OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^e, -NHR^e, -NR^eR^e, -NR^eC(O)R^e, -NR^eC(O)NR^eR^e, -NR^eC(O)OR^e, -C(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, -NR^eC(=NOH)NR^eR^e, -NR^eC(=NCN)NR^eR^e, -S(O)R^e, -S(O)NR^eR^e, -S(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂R^e, -NR^eS(O)₂NR^eR^e і -S(O)₂NR^eR^e, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₆-C₁₀)арил, 5–10-членний гетероарил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4–10-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен-, (5–10-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен- і (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^d, кожен необов'язково заміщений 1, 2, і 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

25 кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з -H, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену-, (C₆-C₁₀)арилу, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілену-, 5- або 6-членного гетероарилу, (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілену-, 4-7-членного гетероциклоалкілу, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₂-C₄)алкенілу і (C₂-C₄)алкінілу, де (C₁-C₄)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил, 5- або 6-членний гетероарил, 4-7-членний гетероциклоалкіл, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₄)алкілен-, (5- або 6-членний гетероарил)-(C₁-C₄)алкілен-, (4-7-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, (C₂-C₄)алкеніл і (C₂-C₄) алкініл з R^e, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками R^f;

35 або будь-які два замісники R^a разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

40 або будь-які два замісники R^c разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

45 або будь-які два замісники R^e разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членний гетероциклоалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^f;

50 кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілію, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкіл, феніл, (C₃-C₆)циклоалкіл, 4-6-членний гетероциклоалкіл і 5-6-членний гетероарил з R^f, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси, (C₁-C₄)галогеналкілу, (C₁-C₄)галогеналкокси, фенілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-6-членного гетероарилу і 4-6-членного гетероциклоалкілу;

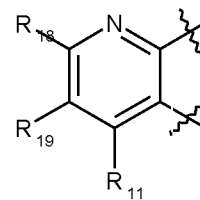
55 кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -COO-(C₁-C₄)алкілу, -NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілію, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, фенілу, 5-6-членного гетероарилу, 4-6-членного гетероциклоалкілу і (C₃-C₆)циклоалкілу;

кільцевий атом нітрогену в хіноліновому фрагменті формули А необов'язково окислений;

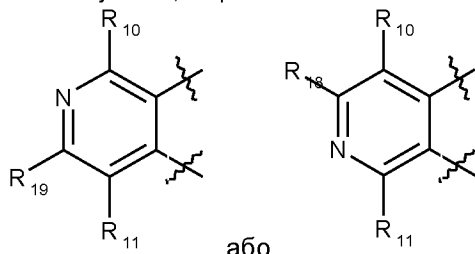
підрядковий індекс n дорівнює цілому числу 1, 2, 3 або 4;

підрядковий індекс m дорівнює цілому числу 1, 2, 3, 4 або 5; і

підрядковий індекс r дорівнює цілому числу 0, 1, 2, 3 або 4;



за умови, що коли X являє собою С-Н, кільце А являє собою



В одному варіанті здійснення цього аспекту Х являє собою N. У іншому варіанті Х являє собою СН;

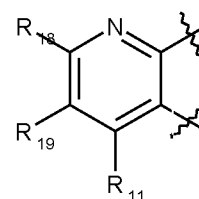
В одному варіанті цього аспекту Y вибраний з О, -N(C₁₋₆алкілу)-. У додатковому аспекті Y являє собою О.

В одному варіанті здійснення цього аспекту R₁₆ вибраний з -H, галогену, -CN, (C₁₋₆)алкілу, (C₆₋₁₀)арилу, (C₃₋₁₀)циклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a і -NR^aC(O)R^a. У додатковому варіанті здійснення R₁₆ вибраний з -H, галогену, -CN, (C₁₋₆)алкілу, 5-14-членного гетероарилу, -O(C₁₋₆), -C(O)(C₁₋₆алкілу), -C(O)N(C₁₋₆алкілу)₂, -C(O)NH(C₁₋₆алкілу), -C(O)NH₂, -C(O)NH(4-6-членного гетероциклоалкілу), -C(O)NH(C₃₋₁₀циклоалкілу), -C(O)NH(C₁₋₄алкілен-(4-6-членного гетероциклоалкілу)), -C(O)NH(C₁₋₄алкілен-(C₃₋₁₀циклоалкілу)), -C(O)O(C₁₋₆алкілу), -NH(C₁₋₆алкілу), -N(C₁₋₆алкілу)₂ і -NHC(O)(C₁₋₆алкілу). У ще одному додатковому варіанті здійснення R₁₆ вибраний з -H, -CN, 5-14-членного гетероарилу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(4-6-членного гетероциклоалкілу), -C(O)NH(C₃₋₁₀циклоалкілу), -C(O)NH(C₁₋₄алкілен-(4-6-членного гетероциклоалкілу)), -C(O)O(C₁₋₆алкілу), -NH(C₁₋₆алкілу), -N(C₁₋₆алкілу)₂ і -NHC(O)(C₁₋₆алкілу).

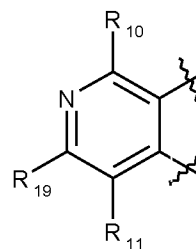
У деяких варіантах здійснення кожен (C₁₋₆)алкіл, (C₆₋₁₀)арил, (C₃₋₁₀)циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил або 4-14-членний гетероциклоалкіл з R₁₆ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁₋₆)алкілу, -CN, -NO₂, фенілу, (C₁₋₆)алкокси та оксо. У додатковому варіанті здійснення кожен (C₁₋₆)алкіл, (C₆₋₁₀)арил, (C₃₋₁₀)циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил або 4-14-членний гетероциклоалкіл з R₁₆ необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 (C₁₋₆)алкільними замісниками.

В одному варіанті здійснення R₁₆ вибраний з H, -CN, (оксетан-3-іл)карбамоїлу, циклопропілкарбамоїлу, карбамоїлу, 2-(піролідин-1-іл)етилкарбамоїлу, 1-(трет-бутоксикарбонілпіролідин-2-іл)метилкарбамоїлу, 1-(піролідин-2-іл)метилкарбамоїлу, піразол-4-іл, 1-метилпіразол-4-іл.

У деяких варіантах здійснення R₁₇ вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C₁₋₆)алкілу, (C₂₋₆)алкенілу, (C₂₋₆)алкінілу, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOH, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, -C(=NOH)R^a, -C(=NOH)NR^a, -C(=NCN)NR^aR^a, -NR^aC(=NCN)NR^aR^a, -C(=NR^a)NR^aR^a, -S(O)NR^aR^a, -S(O)₂NR^aC(O)R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ і S(O)₂NR^aR^a. У додатковому варіанті здійснення R₁₇ вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C₁₋₆)алкілу, -CN, -NO₂, -O(C₁₋₆)алкілу, -C(O)(C₁₋₆)алкілу, -C(O)NH(C₁₋₆)алкілу, -C(O)N((C₁₋₆)алкілу)₂ і -C(O)O(C₁₋₆)алкілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення, R₁₇ вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C₁₋₆)алкілу, -CN, -NO₂ і -O(C₁₋₆)алкілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення R₁₇ вибраний з групи, що складається з H, галогену, (C₁₋₆)алкілу і -O(C₁₋₆)алкілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення R₁₇ вибраний з групи, що складається з -H і метокси.

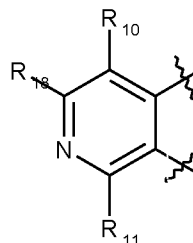


В одному варіанті здійснення цього аспекту кільце А являє собою



іншому варіанті здійснення цього аспекту кільце А являє собою

. У ще одному



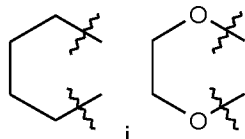
варіанті здійснення цього аспекту кільце А являє собою

В одному варіанті здійснення цього аспекту R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5–14-членного гетероарилу, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілену-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілену-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену-, (4–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілену-, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NHOR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)NHOR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aS(O)₂R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(=NR^a)R^a, -NR^aC(O)OR^a і -NR^aC(O)NR^aR^a. В іншому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) галогеналкілу, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5–14-членного гетероарилу, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -NHR^a, -NR^aR^a і -NR^aC(O)R^a. В додатковому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, фенілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 4–14-членного гетероциклоалкілу, 5–14-членного гетероарилу, -CN, -O(C₁-C₆)алкілу, -C(O)(C₁-C₆)алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкілу, -C(O)N((C₁-C₆)алкілу)₂, -C(O)O(C₁-C₆)алкілу, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, і -NHC(O)(C₁-C₆)алкілу. В додатковому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з -H, галогену, (C_1-C_6) алкілу, 5–14-членного гетероарилу, -CN, -O(C₁-C₄алкілен-(4–14-членний гетероциклоалкіл)), O(C₁-C₆алкокси-C₁-C₆алкілу)), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкілу, -C(O)N((C₁-C₆)алкілу)₂ і -NH₂.

В одному варіанті здійснення (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 4–14-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5–14-членний гетероарил, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- або (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен- з R_{18} або R_{19} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену (C_1-C_6) алкілу, -CN, -OH і -C(O)OR_x, де R_x являє собою (C_1-C_6) алкіл, феніл або бензил. В додатковому варіанті здійснення (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) галогеналкіл, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_{10}) циклоалкіл, 4–14-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5–14-членний гетероарил, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_4) алкілен-, (C_3-C_{10}) циклоалкіл- (C_1-C_4) алкілен-, (5–14-членний гетероарил)- (C_1-C_4) алкілен- або (4–14-членний гетероциклоалкіл)- (C_1-C_4) алкілен- з R_{18} або R_{19} , кожен необов'язково заміщений -C(O)OR_x, де R_x являє собою (C_1-C_6) алкіл, феніл або бензил.

В іншому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце або конденсоване 4–10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце і конденсоване 4–10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b . В додатковому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце або конденсоване 4–10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце і конденсоване 4–10-членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -CN, -NO₂, -OH, оксо, (C_1-C_6) алкілу, -O(C₁-C₆)алкілу, -C(O)(C₁-C₆)алкілу, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆)алкілу, -C(O)N((C₁-C₆)алкілу)₂, -C(O)O(C₁-C₆)алкілу, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N((C₁-C₆)алкілу)₂, і -NHC(O)(C₁-C₆)алкілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце або конденсоване 4–10-членне гетероциклоалкільне кільце, де конденсоване C_3-C_7 циклоалкільне кільце і конденсоване 4–10-

членне гетероциклоалкільне кільце, кожне, необов'язково заміщене 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, (C₁-C₆)алкілу і -O(C₁-C₆)алкілу. У ще одному варіанті здійснення R₁₈ і R₁₉, взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють конденсоване



кільце, вибране з

В одному варіанті здійснення R₁₈ вибраний з H, галогену, NH₂, метокси, метилу, -CN, карбамоїлу, диметилкарбамоїлу, метилкарбамоїлу, піразол-4-їлу, 1-метилпіразол-4-їлу і 2-метилпіразол-3-їлу.

В одному варіанті здійснення R₁₉ вибраний з H, галогену, метокси, метилу, 3-морфолінопропоксиди, 2-метоксіетоксиди, 1-метилпіразол-4-їлу.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R₁₃ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆)алкілу)₂ і (C₃-C₆)циклоалкілу, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -NH(C₁-C₆)алкіл, -N(C₁-C₆)алкіл)₂ і (C₃-C₆)циклоалкіл з R₃, кожен, необов'язково заміщений 1, 2, або 3 незалежно вибраними замісниками R⁹. В додатковому варіанті цього аспекту кожен R₁₃ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкілу і -N(C₁-C₆)алкілу)₂, де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, -NH(C₁-C₆)алкіл і -N(C₁-C₆)алкілу)₂ з R₃, кожен необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, -OH, -CN, (C₁-C₆) алкілу і -NH₂. У ще одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R₁₃ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, (C₁-C₆)алкілу і (C₁-C₆)алкокси.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R₁₄ незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆)алкілу)₂, фенілу, феніл-(C₁-C₂)алкілену, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₃-C₆)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену- і 4-6-членного гетероциклоалкілу. В додатковому варіанті здійснення кожен R₁₄ незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, -OH, -NH₂, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, -COOH, -NH(C₁-C₆)алкілу, -N(C₁-C₆)алкілу)₂ і фенілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення кожен R₁₄ незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену і (C₁-C₆) алкілу. У ще одному додатковому варіанті здійснення R₁₄ являє собою H.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R₁₂ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -COO(C₁-C₆)алкілу, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкілу)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH((C₁-C₆)алкілу), -C(O)N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₆)циклоалкілу, 4-6-членного гетероциклоалкілу, фенілу, 5- або 6-членного гетероарила. В додатковому варіанті здійснення кожен R₁₂ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, галогену, -OH, -CN, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкілу), -N((C₁-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкілу і (C₁-C₆)алкокси. У ще одному додатковому варіанті здійснення кожен R₁₂ незалежно вибраний з групи, що складається з -H і галогену. У ще одному додатковому варіанті здійснення m дорівнює одиниці, а R₁₂ являє собою F. У ще одному додатковому варіанті здійснення m дорівнює одиниці, а R₁₂ являє собою F, який є пара-замісником аміну на фенільному кільці.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 5-14-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкілу, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілену- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 5-14-членний гетероарил, 4-14-членний гетероциклоалкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл-(C₁-C₄)алкілен- і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^a, кожен, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 незалежно вибраними замісниками R^d. В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з такого: -H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- з R^a, кожен, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси і -C(O)O(C₁-C₄) алкілу.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂ і -C(O)O(C₁-C₄)алкілу. В додатковому варіанті здійснення кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з (C₁-C₆)алкілу і -C(O)O(C₁-C₄)алкілу.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^c являє собою -H або (C₁-C₆)алкіл.

В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з (C_1-C_6) алкілу, галогену, фенілу, 5–10-членного гетероарилу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 4–10-членного гетероциклоалкіл, (4–10-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілену-, -CN і -C(O)O(C₁-C₄)алкілу.

5 В одному варіанті здійснення цього аспекту кожен R^e являє собою –H або (C_1-C_6) алкіл.

В іншому варіанті здійснення будь-які два замісники R^a , взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл.

В іншому варіанті здійснення будь-які два замісники R^c , взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл.

10 В іншому варіанті здійснення будь-які два замісники R^e , взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членний гетероциклоалкіл.

В одному варіанті здійснення кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, -NH₂, (C_1-C_6) алкілу і (C_1-C_6) алкокси.

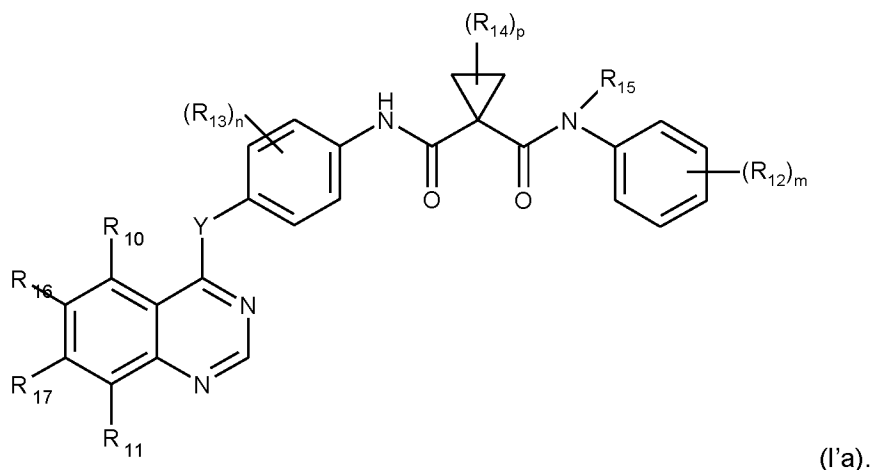
15 В одному варіанті здійснення кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -OH, -CN, -COOH, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси і -C(O)O(C₁-C₄)алкілу.

В одному варіанті здійснення n дорівнює 1 або 2.

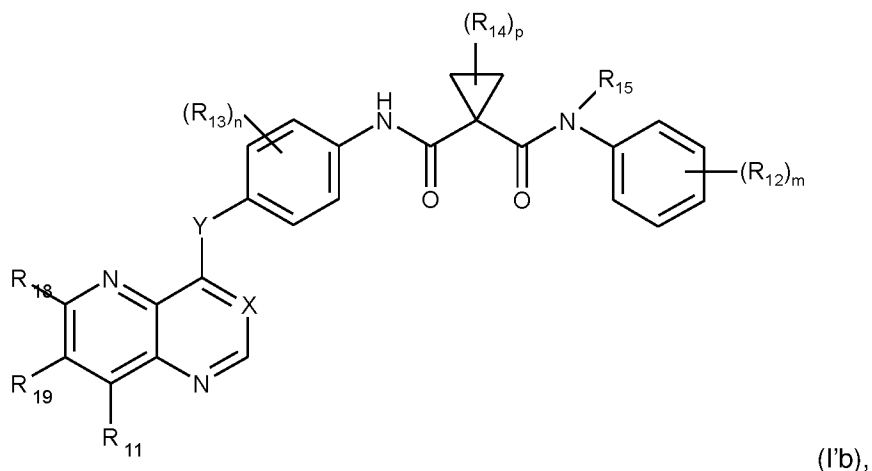
В одному варіанті здійснення m дорівнює 1 або 2. В додатковому варіанті здійснення m дорівнює 1.

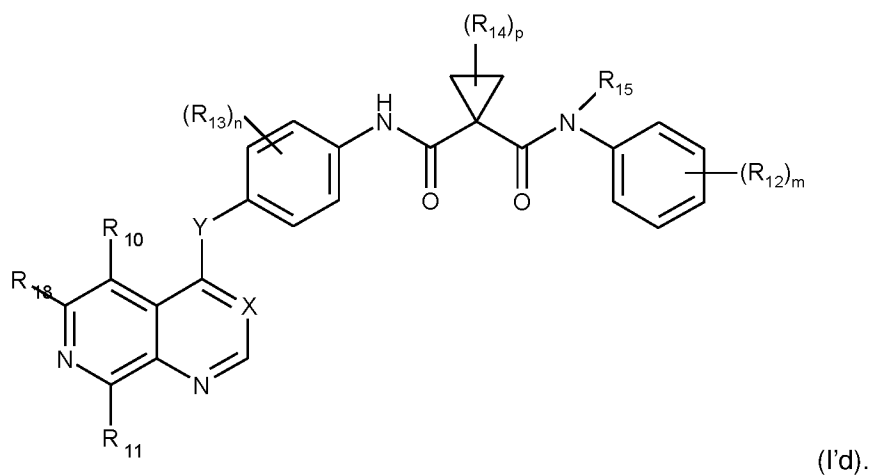
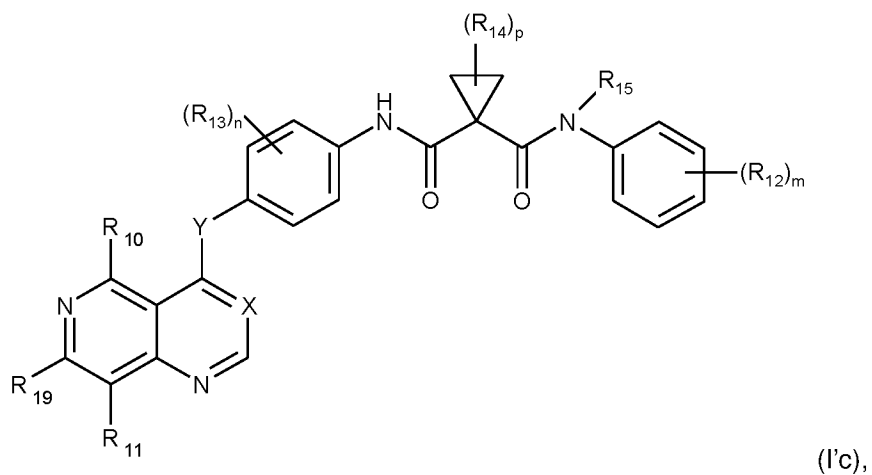
В одному варіанті здійснення p дорівнює 1 або 2.

20 В одному варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули I'a, де змінні $R_{10} - R_{17}$ визначені в цьому документі:

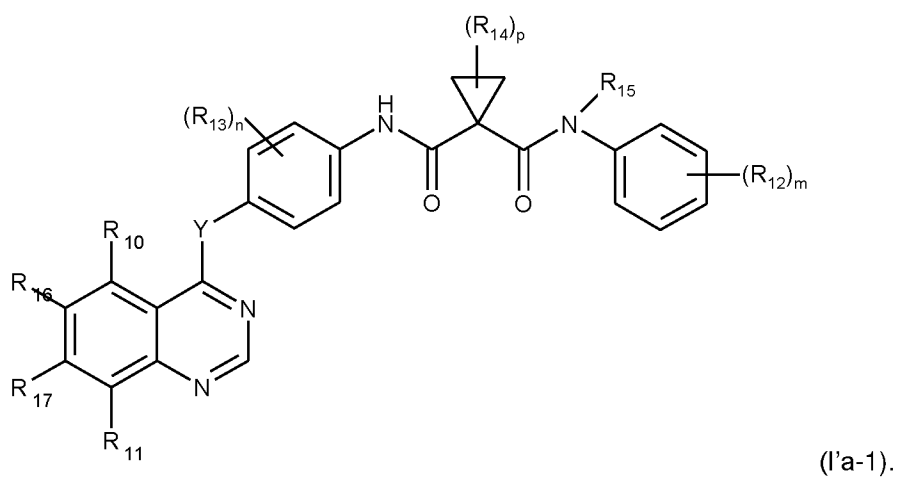


25 В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули I'b, I'c або I'd, де змінні $R_{10} - R_{19}$ визначені в цьому документі:

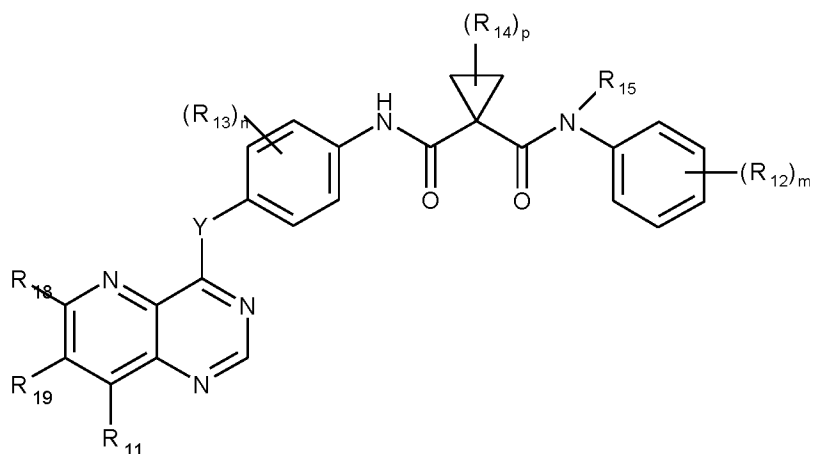




- 5 В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'a-1), де змінні $R_{10} - R_{17}$ визначені в цьому документі:

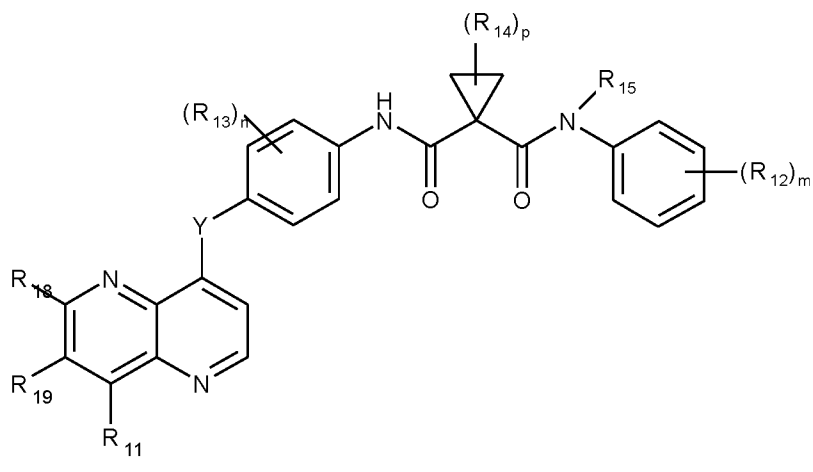


- 10 В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'b-1), де змінні $R_{10} - R_{19}$ визначені в цьому документі:



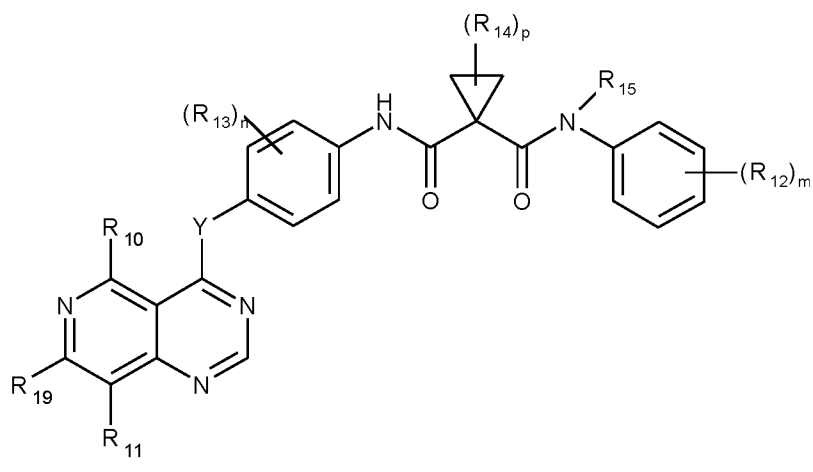
В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'b-2), де змінні R₁₀– R₁₉ визначені в цьому документі:

5



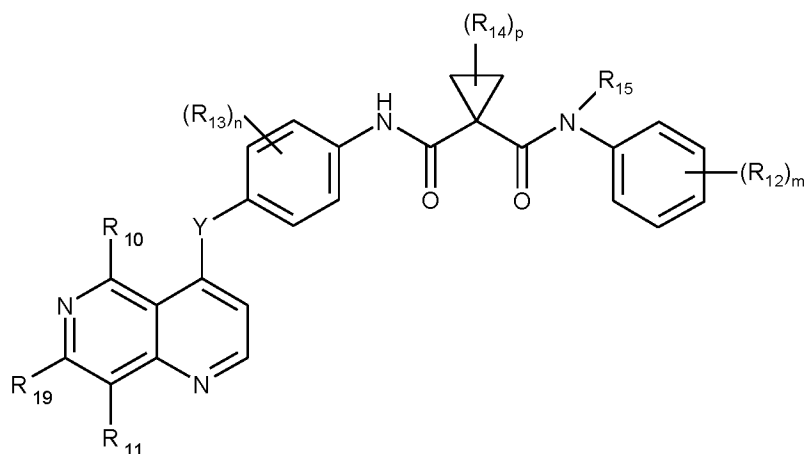
В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'c-1), де змінні R₁₀– R₁₉ визначені в цьому документі:

10



В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'c-2), де змінні R₁₀– R₁₉ визначені в цьому документі:

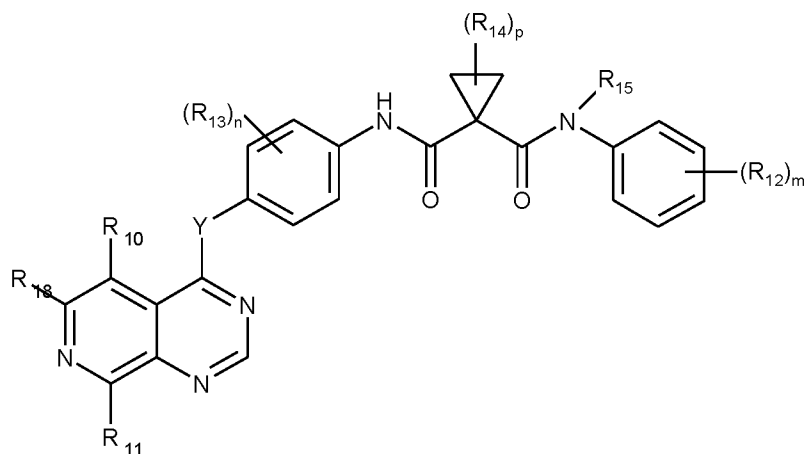
15



(I'c-2).

В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'd-1), де змінні R₁₀–R₁₈ визначені в цьому документі:

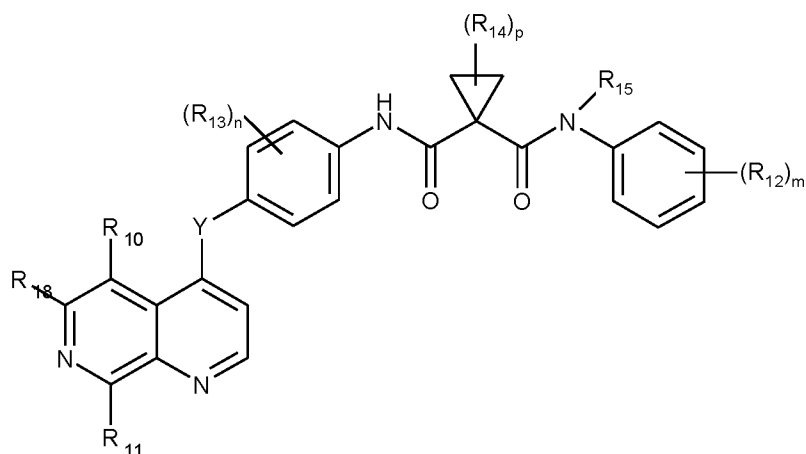
5



(I'd-1).

В іншому варіанті здійснення цього аспекту сполука формули I' являє собою сполуку формули (I'd-2), де змінні R₁₀–R₁₈ визначені в цьому документі:

10



(I'd-2).

В одному варіанті здійснення R₁₆ вибраний з –H, (C₁–C₆)алкілу, (C₂–C₆)алкенілу, (C₂–C₆)алкініл, –C(=NO–(C₁–C₆)алкілу)R^a; галогену, –CN, OR^a, –C(O)OR^a, –C(O)NR^aR^a, –C(O)NHOR^a, –S(O)₂NR^aR^a, фенолу, 5–6-членного гетероарилу, (C₃–C₆)циклоалкілу і 4–6-членного гетероциклоалкілу, де (C₁–C₆)алкіл; (C₂–C₆)алкеніл, (C₂–C₆)алкініл, фенол, 5–6-членний гетероарил, (C₃–C₆)циклоалкіл і 4–6-членний гетероциклоалкіл з R₁₆, кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 замісниками R^g.

15

В одному варіанті здійснення R_{17} вибраний з $-H$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкініл, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкілу) R^a , галогену, $-CN$, OR^a , $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенілу, 5–6-членного гетероарилу, (C_3-C_6) циклоалкілу і 4–6-членного гетероциклоалкілу, де (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, феніл, 5–6-членний гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкіл і 4–6-членний гетероциклоалкіл з R_{17} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 замісниками R^g .

В одному варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з $-H$, (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкініл, $-C(=NO-(C_1-C_6)$ алкілу) R^a ; галогену, $-CN$, OR^a , $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aR^a$, $-C(O)NHOR^a$, $-S(O)_2NR^aR^a$, фенілу, 5–6-членного гетероарилу, (C_3-C_6) циклоалкілу і 4–6-членного гетероциклоалкілу, де (C_1-C_6) алкіл; (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, феніл, 5–6-членний гетероарил, (C_3-C_6) циклоалкіл і 4–6-членний гетероциклоалкіл з R_{18} або R_{19} , кожен необов'язково заміщений 1, 2, або 3 замісниками R^b .

В одному варіанті здійснення R_{16} вибраний з H , галогену, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкілу), $N(C_{1-6}$ алкілу), метокси, метилу, CN , 3-морфолінопропокси, 2-метоксіетокси, (оксетан-3-ілокси)карбамоїлу, циклопропілкарбамоїлу, карбамоїлу, 2-(піролідін-1-іл)етилкарбамоїлу, 1-(трет-бутоксикарбонілпіролідін-2-іл)метилкарбамоїлу, 1-(піролідін-2-іл)метилкарбамоїлу, 2-метоксіетиламіно, азетидин-1-ілу, диметилкарбамоїлу, метиламіно, 3-морфолінопропокси, 2-метоксіетокси, 2-гідроксіетокси, пропокси, 2-гідроксипропокси, метоксикарбонілу, карбокси, метилкарбамоїлу, 2-оксазолілу, піразол-3-ілу, піразол-4-ілу, 4-ізоксазолілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 1-метилпіразол-4-ілу, 2-метилпіразол-3-ілу, 2-етилпіразол-3-ілу, 2-(2-гідроксіетил)піразол-3-ілу, 2-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-ілу, 2-(2-фторетил)піразол-3-ілу, 2-(2,2-дифторетил)піразол-3-ілу, 2-трифторметилпіразол-3-ілу, 2-дифторметилпіразол-3-ілу, 1-метилімідазол-4-ілу, 1-метилімідазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, (2-гідроксіетокси)карбамоїлу, (2,2-дигідроксіетокси)карбамоїлу, (оксетан-3-іл)карбамоїлу, метоксикарбамоїлу, 2-триметилсилілетинілу, етинілу, 1,3,4-оксадіазол-3-ілу, 1H-1,2,3-тріазол-5-ілу, сульфамілу, ацетилу і $-C(=NOCH_3)CH_3$.

В одному варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно вибраний з H , галогену, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ алкілу), $N(C_{1-6}$ алкілу), метокси, метилу, CN , 3-морфолінопропокси, 2-метоксіетокси, (оксетан-3-ілокси)карбамоїлу, циклопропілкарбамоїлу, карбамоїлу, 2-(піролідін-1-іл)етилкарбамоїлу, 1-(трет-бутоксикарбонілпіролідін-2-іл)метилкарбамоїлу, 1-(піролідін-2-іл)метилкарбамоїлу, 2-метоксиетиламіно; азетидин-1-ілу, диметилкарбамоїлу, метиламіно, 3-морфолінопропокси, 2-метоксіетокси, 2-гідроксіетокси, пропокси, 2-гідроксипропокси, метоксикарбонілу, карбокси, метилкарбамоїлу, 2-оксазолілу, піразол-3-ілу, піразол-4-ілу, 4-ізоксазолілу, 3,5-диметилізоксазол-4-ілу, 1-метилпіразол-4-ілу, 2-метилпіразол-3-ілу, 2-етилпіразол-3-ілу, 2-(2-гідроксіетил)піразол-3-ілу, 2-(2,2,2-трифторетил)піразол-3-ілу, 2-(2-фторетил)піразол-3-ілу, 2-(2,2-дифторетил)піразол-3-ілу, 2-трифторметилпіразол-3-ілу, 2-дифторметилпіразол-3-ілу, 1-метилімідазол-4-ілу, 1-метилімідазол-2-ілу, 1H-імідазол-2-ілу, (2-гідроксіетокси)карбамоїлу, (2,2-дигідроксіетокси)карбамоїлу, (оксетан-3-іл)карбамоїлу, метоксикарбамоїлу, 2-триметилсилілетинілу, етинілу, 1,3,4-оксадіазол-3-ілу, 1H-1,2,3-тріазол-5-ілу, сульфамілу, ацетилу і $-C(=NOCH_3)CH_3$.

В одному варіанті здійснення R_{16} являє собою $R^aNHC(O)-$, а R_{17} являє собою H або $-OR^a$.

В іншому варіанті здійснення R_{16} являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b , і R_{17} являє собою H .

В іншому варіанті здійснення R_{16} являє собою H , а R_{17} являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 незалежно вибраними замісниками R^b .

В іншому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно являє собою H , галоген, CN , $R^aNHC(O)-$, $-OR^a$ або 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1–3 незалежно вибраними замісниками R^b .

В іншому варіанті здійснення R_{18} являє собою H , а R_{19} являє собою $-OR^a$.

В іншому варіанті здійснення R_{19} являє собою, а R_{18} являє собою $-OR^a$.

В іншому варіанті здійснення R_{18} і R_{19} , кожен незалежно являє собою $-OR^a$.

В іншому варіанті здійснення R_{18} являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1–3 незалежно вибраними замісниками R^b , і R_{19} являє собою H або $-OR^a$.

В іншому варіанті здійснення R_{18} являє собою H або $-OR^a$, а R_{19} являє собою 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений 1–3 незалежно вибраними замісниками R^b .

В іншому варіанті здійснення R_{18} являє собою $R^aNHC(O)-$, а R_{19} являє собою H або $-OR^a$.

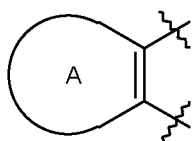
В іншому варіанті здійснення R_{19} являє собою $R^aNHC(O)-$, а R_{18} являє собою H або $-OR^a$.

В одному варіанті здійснення R_{10} і R_{11} , кожен являє собою H .

В одному варіанті здійснення підрядковий індекс m дорівнює 1.

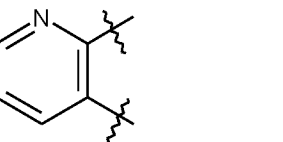
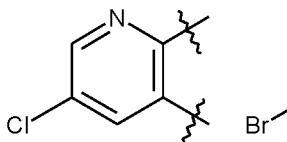
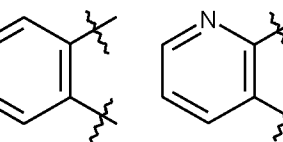
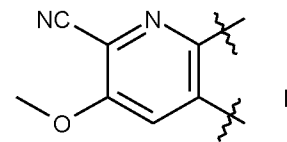
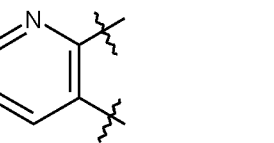
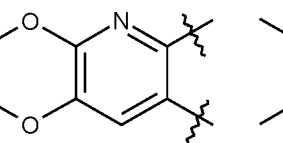
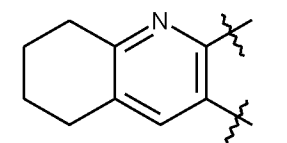
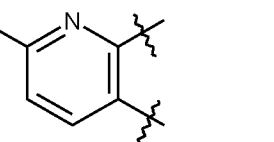
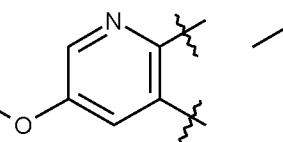
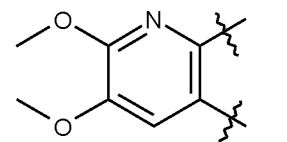
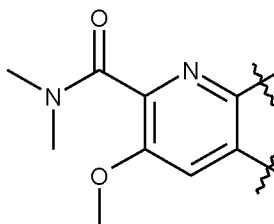
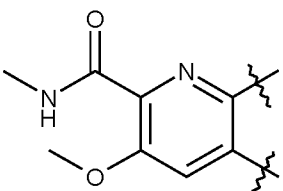
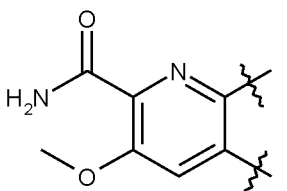
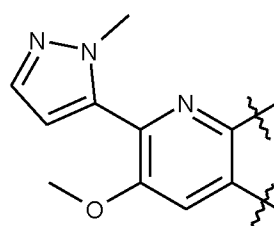
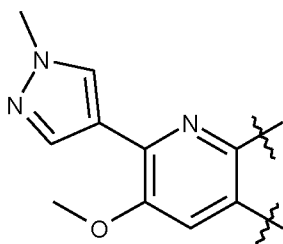
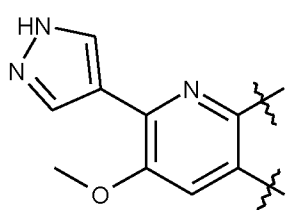
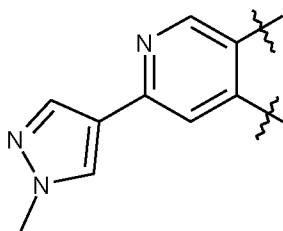
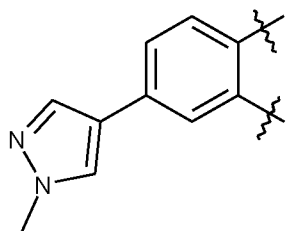
В іншому варіанті здійснення підрядковий індекс n дорівнює 1.

В іншому варіанті здійснення підрядковий індекс р дорівнює 1.



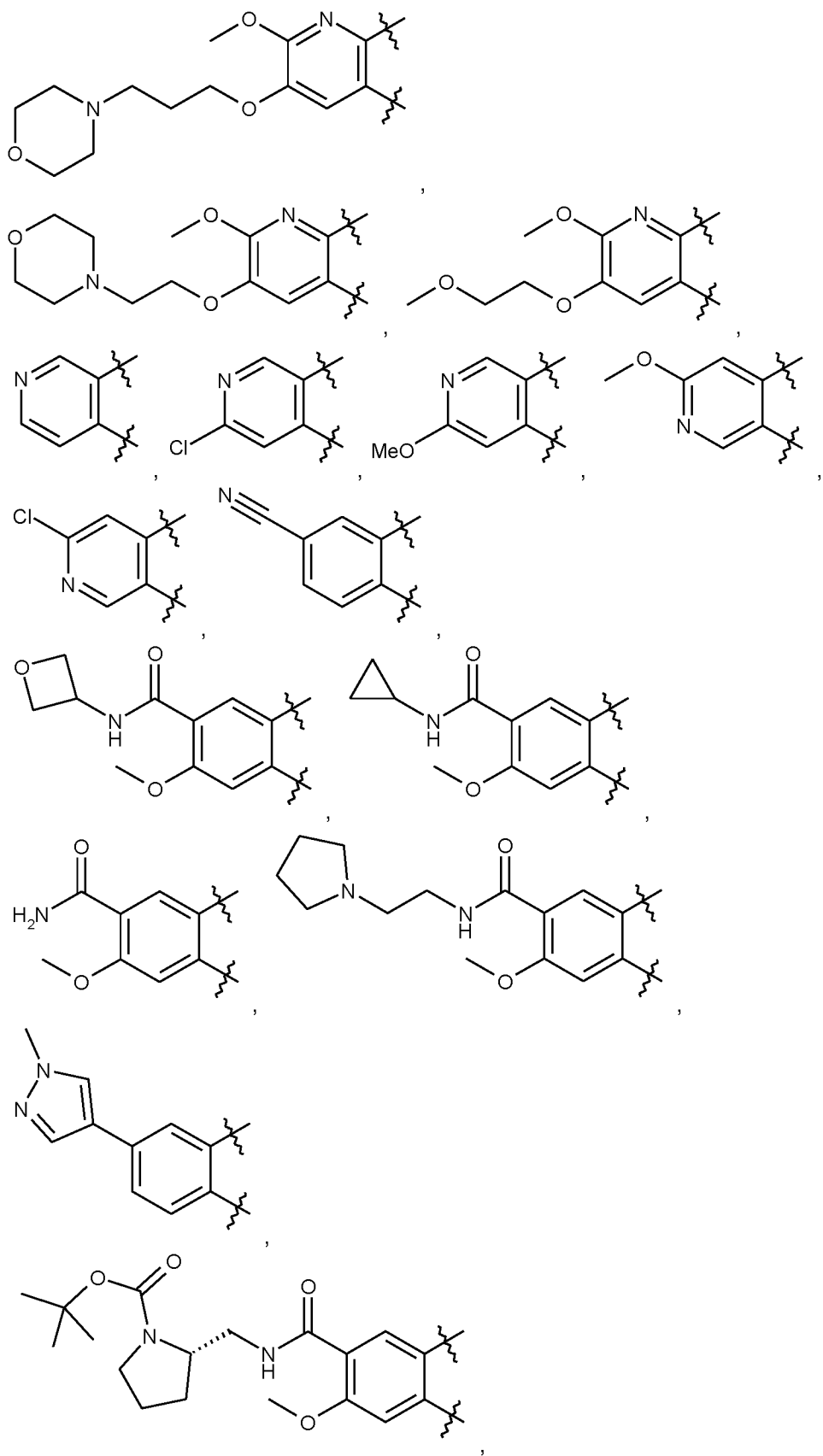
У деяких варіантах здійснення

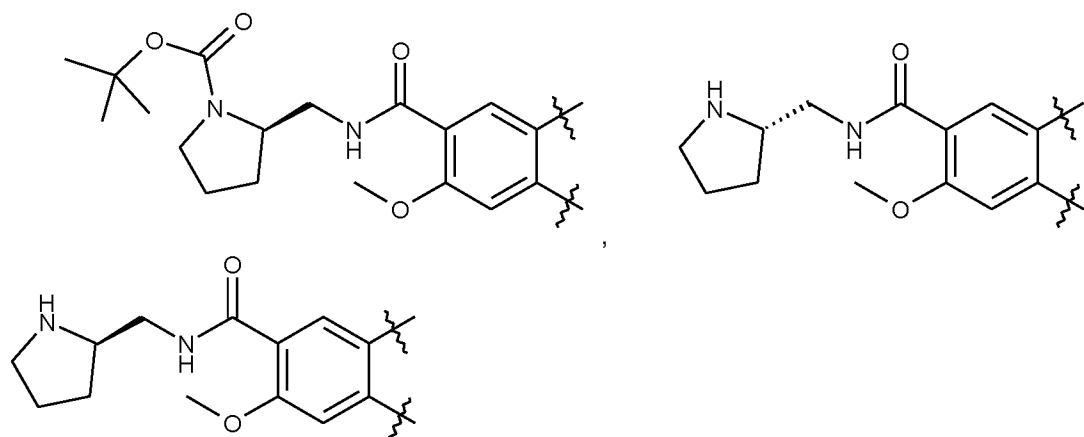
являє собою



5

10





або

У деяких варіантах здійснення сполука формули I' або її фармацевтично прийнятна сіль
5 вибрані зі сполук, перерахованих в Таблиці 1, або їх фармацевтично прийнятної солі.

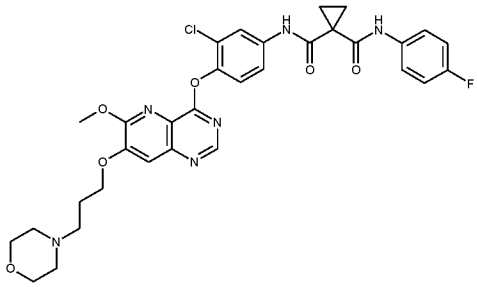
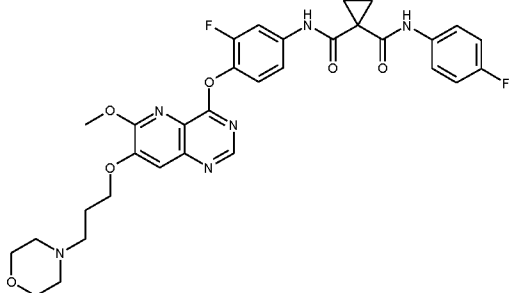
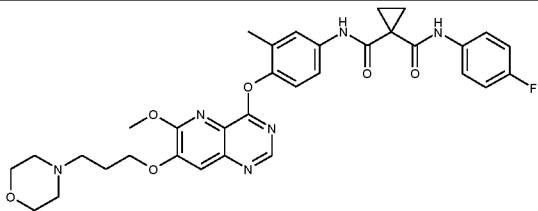
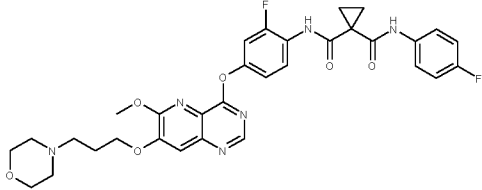
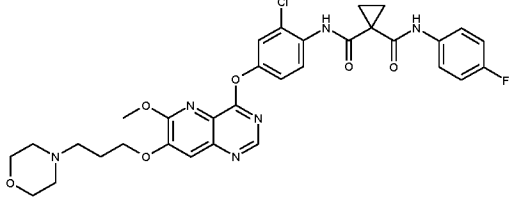
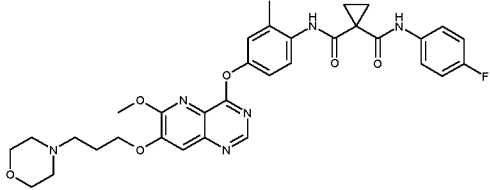
Таблиця 1

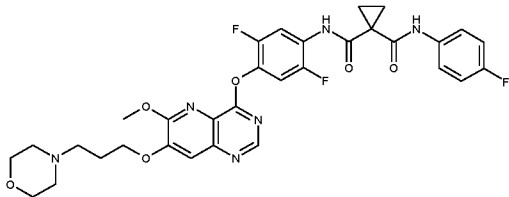
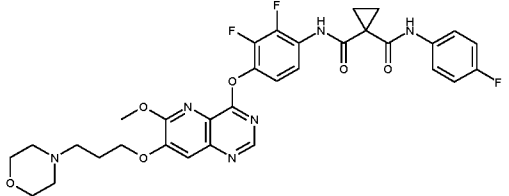
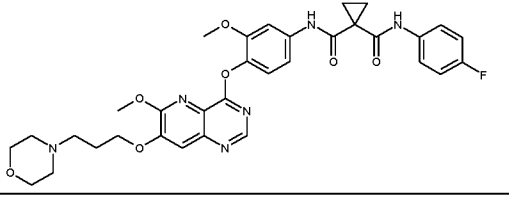
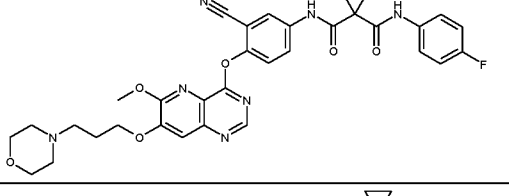
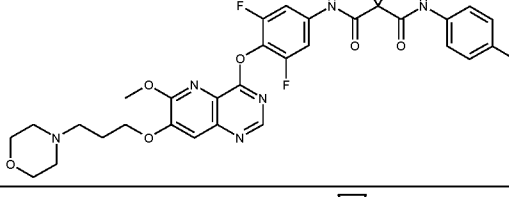
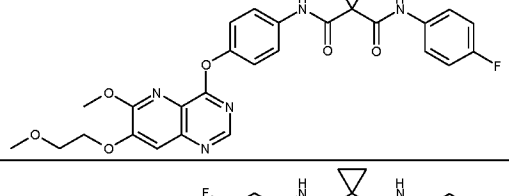
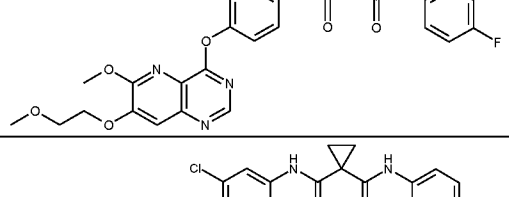
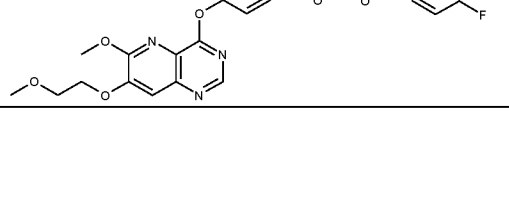
Сполуки формули I'

Спол.	Структура	Назва за IUPAC
7		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піrido[3,2-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
12		1-N-[4-(7-хлорпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
13		1-N-[4-(7-бромпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
16		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

19		1-N'-[2,5-дифтор-4-(7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
28		1-N-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
29		1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
30		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-3-фторбеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
31		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-фторбеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
32		1-N'-[2-хлор-4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
33		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-метилбеніл]-1-N-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

34		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,3-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
35		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
43		1-N-[4-(6,7-диметилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
52		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
57		1-N-[4-(6-ціано-7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
65		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

66		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
67		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
68		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-3-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
69		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
70		1-N'-[2-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
71		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-2-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

72		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
73		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
74		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
75		1-N'-[3-ціано-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
76		1-N'-[3,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
78		1-N'-[4-фторфеніл]-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
79		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
80		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксибеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

81		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
82		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
83		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
85		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піридо[3,4-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
88		1-N-[4-(6-хлорпіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
91		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6-метоксипіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
95		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

101		1-N-[4-(7-хлорпіrido[4,3-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
104		1-N'-(4-фторбеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[4,3-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
106		1-N-[4-(6-ціанохіназолін-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
115		1-N'-(4-фторбеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-ілкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
116		1-N-[4-[6-(циклопропілкарбамоїл)-7-метоксихіназолін-4-іл]оксибеніл]-1-N'-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
117		1-N-[4-(6-карбамоїл-7-метоксихіназолін-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторбеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
118		1-N'-(4-фторбеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-піролідин-1-ілетилкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
119		трет-бутил (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторбеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат

120		трет-бутил (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксизіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат
121		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2R)-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
122		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[[(2S)-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
126		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
129		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
130		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піrido[4,3-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
139		1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

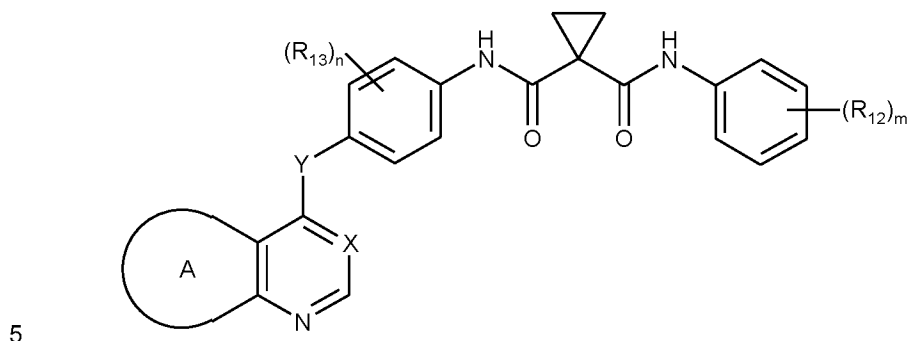
140		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
141		1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
142		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
149		1-N'-[4-фторфеніл]-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
150		1-N'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
151		1-N'-[3-хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
152		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
153		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

157		1-N'-[4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
158		1-N'-[4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
159		1-N'-[3-хлор-4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
164		1-N-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
165		1-N'-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
166		1-N'-[3-хлор-4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
167		1-N-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

168		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
169		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-хлорфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
172		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
173		1-N'-[3-фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
174		1-N-[4-[[6-(диметилкарбамоїл)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
176		1-N'-[2,5-дифтор-4-[(7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
181		1-N-[4-[(6-аміно-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

182		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
183		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1H-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
184		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпіразол-3-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
189		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

У одному варіанті здійснення сполука формули I' являє собою сполуку формули I:



де:

X вибраний з N і C-H;

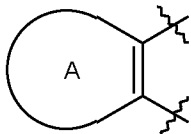
Y являє собою O, S, SO, SO₂, NH або N-(C₁-C₆алкіл);

10 R₁₃ вибраний з -H, галогену, -CN і необов'язково заміщеного C₁-6алкілу;

R₁₂ являє собою -H або галоген;

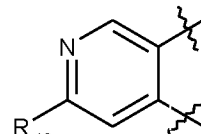
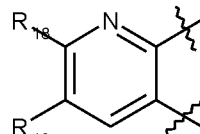


необов'язково заміщений однією, двома, трьома або чотирма групами, незалежно
вибраними з групи, що складається з галогену і C₁-C₆алкілу, де «  » вказує точки
приєднання;

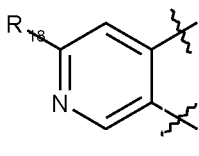


15

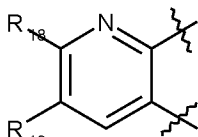
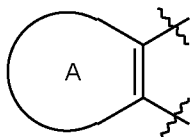
вибраний з групи, яка складається з



i



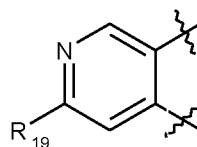
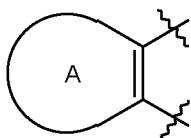
де R_{18} і R_{19} вибрані з групи, що складається з H, галогену, -CN, необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкілу, $C(O)NR_5R_6$, 5- або 6-членного гетероарилу і необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкокси; або



5 коли являє собою , R_{18} і R_{19} можуть бути зв'язані один з одним з утворенням 5- або 6-членного необов'язково заміщеного циклоалкілу або гетероциклоалкілу;

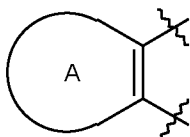
R_5 і R_6 вибрані з групи, що складається з H, необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу або R_5 і R_6 , взятих разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного необов'язково заміщеного гетероциклу;

10 m і n , кожен незалежно дорівнює 1 або 2;



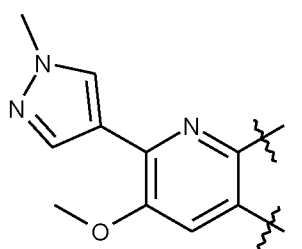
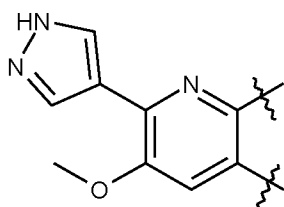
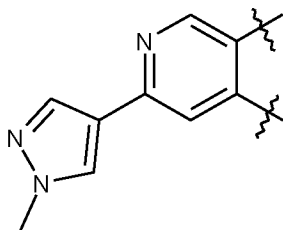
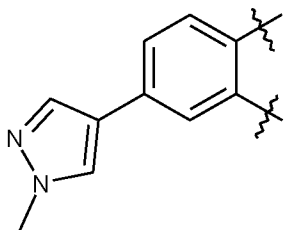
за умови, що коли являє собою і X являє собою C-H, R_{19} не є необов'язково заміщеним C_1 - C_6 алкілом, галогеном або необов'язково заміщеним C_1 - C_6 алкокси.

15 В одному варіанті здійснення R_{19} вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного C_1 - C_6 алкокси і -CN. В іншому варіанті здійснення C_1 - C_6 алкокси необов'язково заміщений алкокси або гетероциклоалкілом.



В деяких варіантах здійснення

являє собою

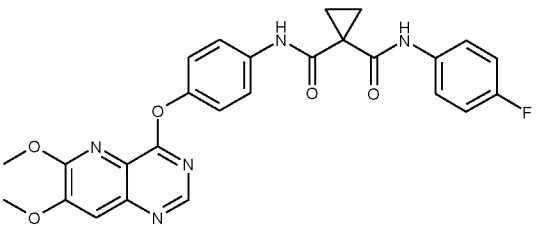
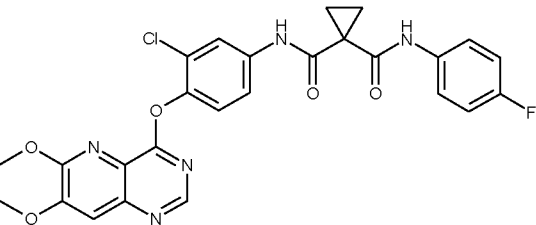
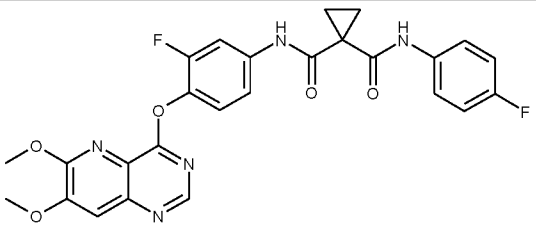
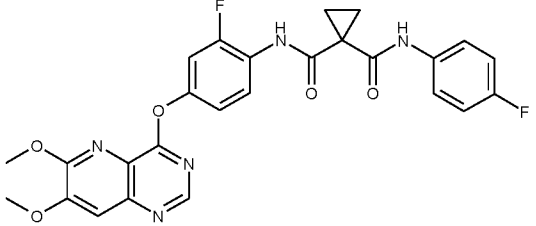
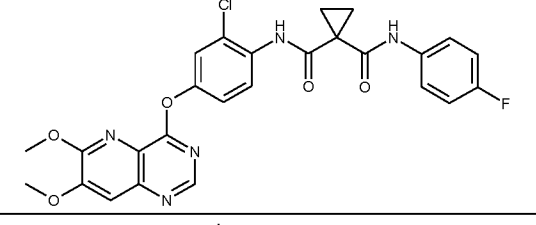
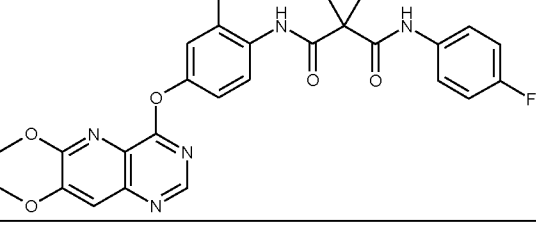


20

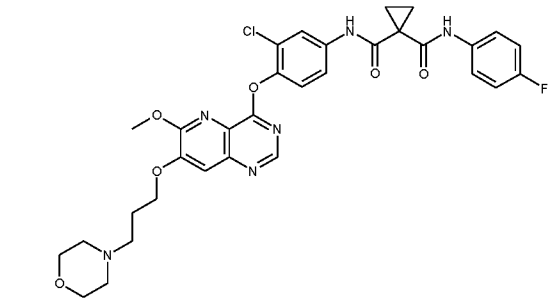
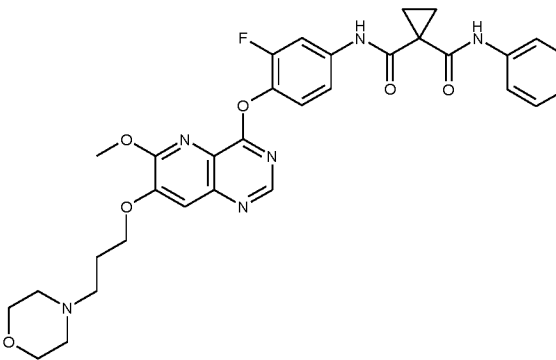
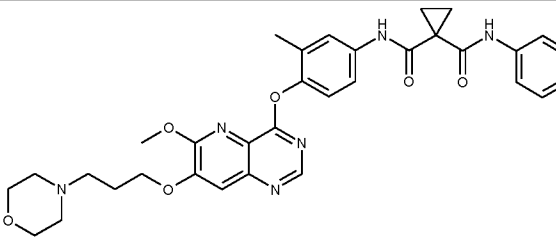
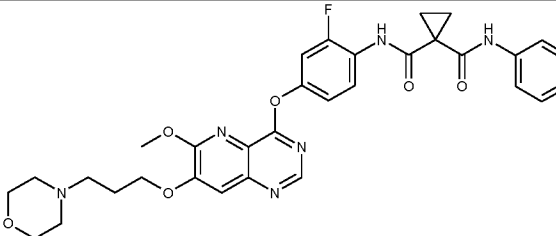
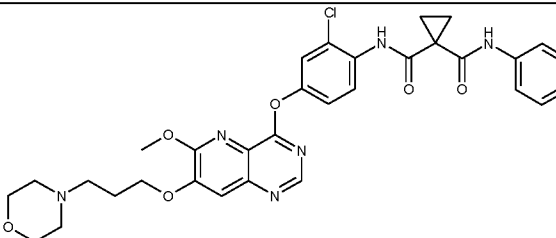
В одному варіанті здійснення сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль вибрані зі сполук, перерахованих в Таблиці 2, або їх фармацевтично прийнятної солі.

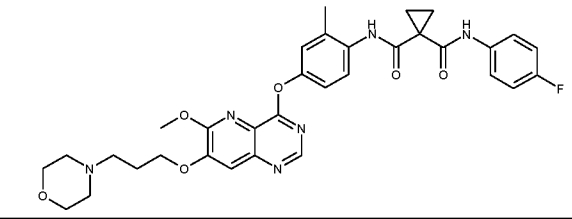
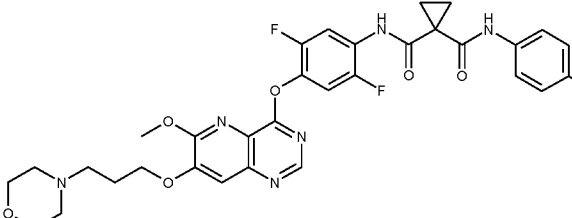
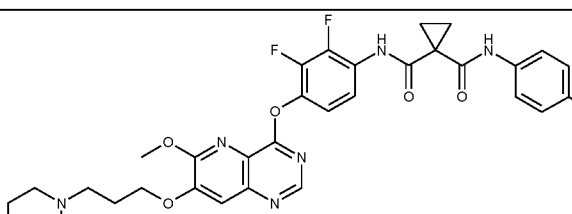
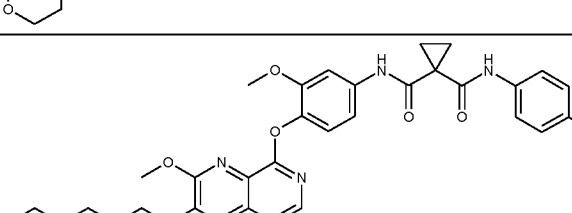
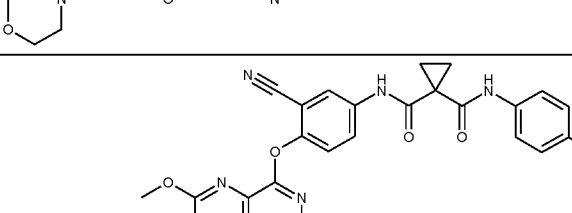
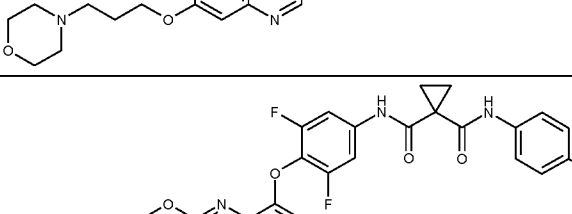
Таблиця 2

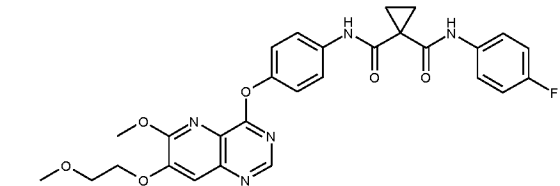
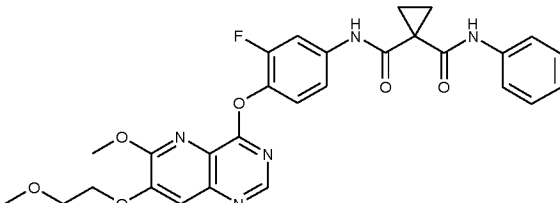
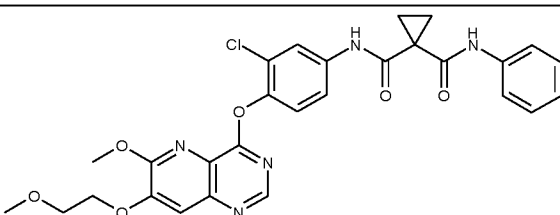
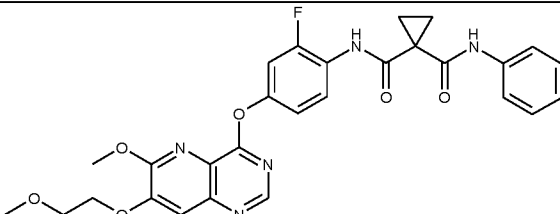
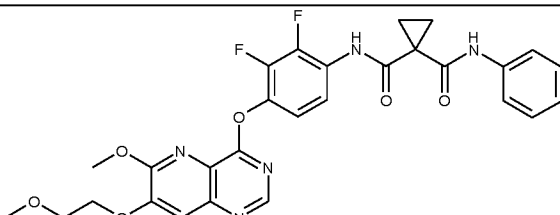
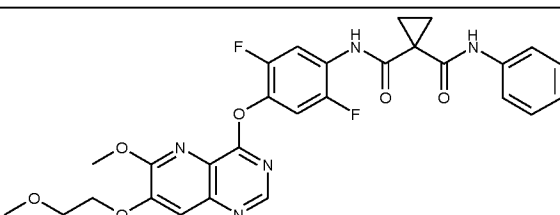
Сполука формули I		
Спол.	Структура	Назва за IUPAC
7		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піrido[3,2-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
12		1-N-[4-(7-хлорпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
13		1-N-[4-(7-бромпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
16		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
19		1-N'-[2,5-дифтор-4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

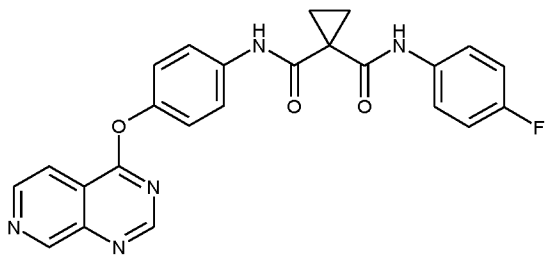
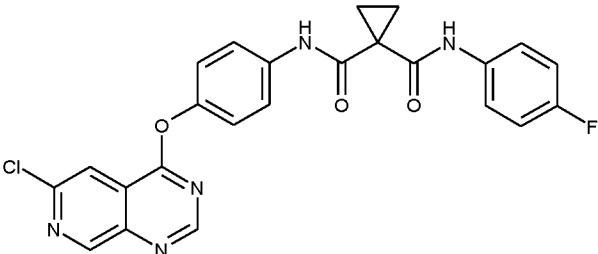
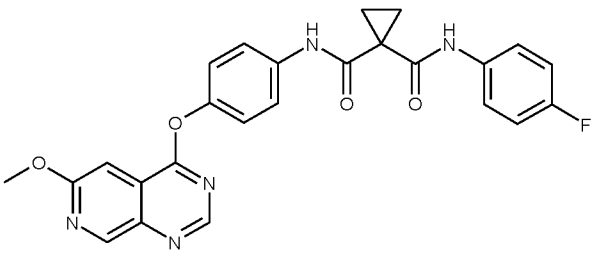
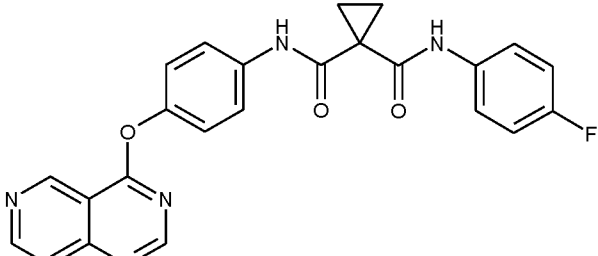
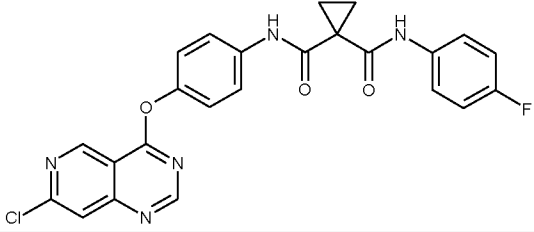
28		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
29		1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
30		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
31		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
32		1-N'-[2-хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
33		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-метилфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

34		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,3-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
35		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
43		1-N-[4-(6,7-диметилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
52		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
57		1-N-[4-(6-ціано-7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
65		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

66		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
67		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
68		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-3-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
69		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
70		1-N'-[2-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

71		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-2-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
72		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
73		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
74		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
75		1-N'-[3-ціано-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
76		1-N'-[3,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

78		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
79		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
80		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
81		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
82		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
83		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

85		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піrido[3,4-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
88		1-N-[4-(6-хлорпіrido[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
91		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
95		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
101		1-N-[4-(7-хлорпіrido[4,3-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

104		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіридо[4,3-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
129		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
130		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
139		1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
140		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

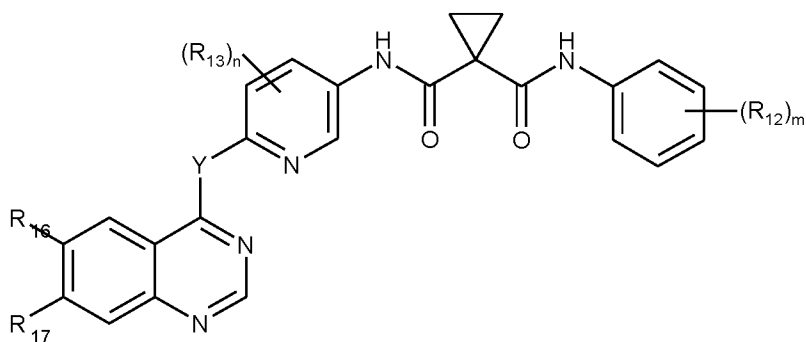
141		1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
142		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
149		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
150		1-N'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
151		1-N'-[3-хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
152		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
153		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

157		1-N-[4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
158		1-N'-[4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
159		1-N'-[3-хлор-4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3- <i>b</i>][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
164		1-N-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
165		1-N'-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
166		1-N'-[3-хлор-4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

167		1-N-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
168		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
169		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-хлорфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
172		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
173		1-N'-[3-фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
174		1-N-[4-[[6-(диметилкарбамоїл)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

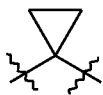
176		1-N'-[2,5-дифтор-4-[(7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
181		1-N-[4-[(6-аміно-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
182		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
183		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1H-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
184		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпіразол-3-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
189		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

У одному варіанті здійснення сполука формули I' являє собою сполуку формули II:



II

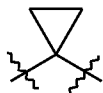
- або її фармацевтично прийнятну сіль, де:
- 5 R_{16} вибраний з групи, що складається з $-\text{CN}$ і $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$;
 R_{17} вибраний з H та необов'язково заміщеного C_1-C_6 алкокси;
 R_{13} вибраний з групи, що складається з $-\text{H}$, галогену, $-\text{CN}$ або необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу;
 R_{12} являє собою $-\text{H}$ або галоген;

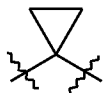


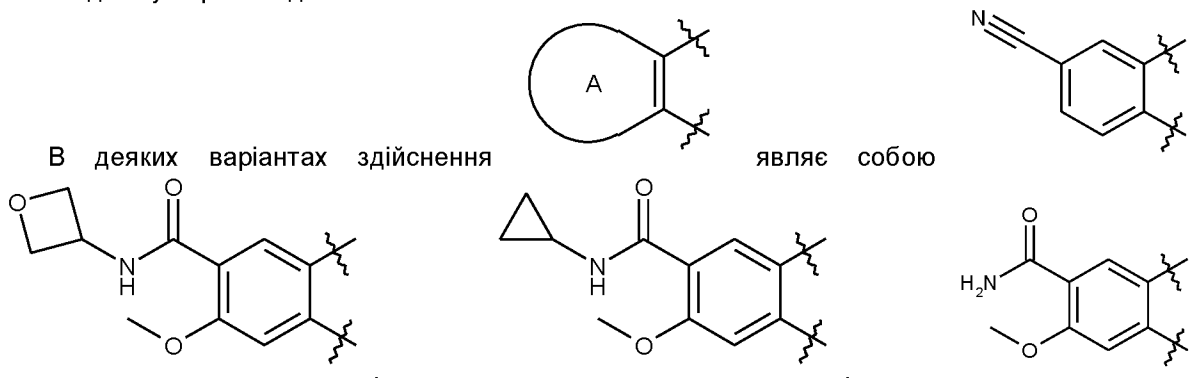
- 10 необов'язково заміщений однією, двома, трьома або чотирма групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену і C_1-C_6 алкілу, де «» вказує точки приєднання;

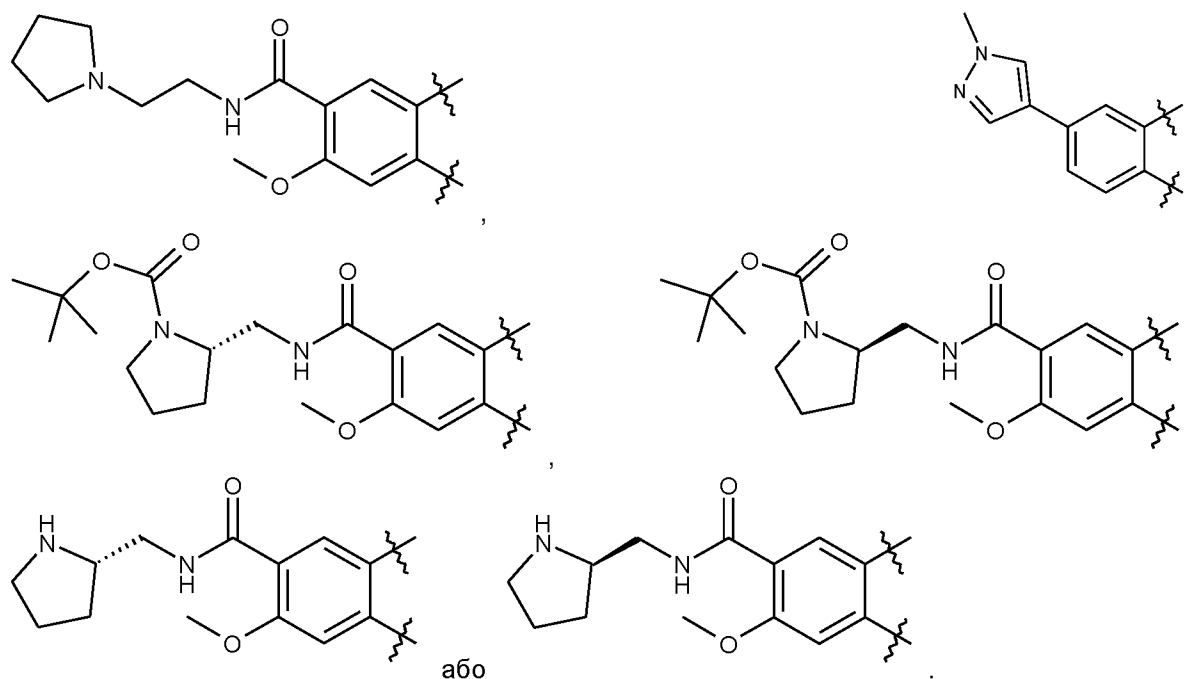
R_5 і R_6 , кожен незалежно вибраний з групи, що складається з H , необов'язково заміщеного C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного C_3-C_6 гетероциклоалкілу і необов'язково заміщеного C_1-C_6 циклоалкілу;

- 15 Y являє собою O , S , SO , SO_2 , NH або $\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкіл})$; і
 m і n , кожен незалежно дорівнює 1 або 2.
В одному варіанті здійснення R_{17} являє собою H .



- В іншому варіанті здійснення  являє собою незаміщений.
- В іншому варіанті здійснення R_{12} являє собою галоген.
- 20 В додатковому варіанті здійснення R_{12} являє собою пара-фтор.
- В одному варіанті здійснення R_{16} являє собою $-\text{CN}$ або $-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$.
- В додатковому варіанті здійснення R_{16} являє собою $-\text{CO}-\text{NH}_2$.
- В одному варіанті здійснення R_{16} і R_{17} об'єднані разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного необов'язково заміщеного гетероциклоалкілу.
- 25 В одному варіанті здійснення Y являє собою O .





- 5 В одному варіанті здійснення сполука формули II або її фармацевтично прийнятна сіль вибрані зі сполук, перерахованих в Таблиці 3, або їх фармацевтично прийнятної солі.

Таблиця 3

Сполука формули II

Спол.	Структура	Назва за IUPAC
106		1-N-[4-(6-ціанохіназолін-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
115		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-ілкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
116		1-N-[4-[6-(циклопропілкарбамоїл)-7-метоксихіназолін-4-іл]оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

117		1-N'-[4-(6-карбамоїл-7-метоксихіназолін-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
118		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-піролідин-1-ілетилкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
119		трет-бутил (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат
120		трет-бутил (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат
121		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2R]-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
122		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[[2S]-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;
126		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

В одному аспекті винахід включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку, описану в цьому документі, і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

- 5 В іншому аспекті винахід включає спосіб лікування захворювання, розладу або синдрому, опосередкованого щонайменше частково, шляхом модуляції активності протеїнкінази *in vivo*, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в цьому документі або її фармацевтичної композиції.

Загальна інформація щодо способів введення

- 10 Введення сполук за винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей в чистому вигляді або у відповідній фармацевтичній композиції може бути здійснено за допомогою будь-якого з прийнятих способів введення або агентів, призначених для використання в аналогічних цілях. Таким чином, введення може здійснюватися, наприклад, перорально, назально, парентерально (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно), місцево, трансдермально, вагінально, внутрішньоміхурово, інтрацистемально або ректально, в формі твердого, напівтвердого, ліофілізованого порошку або рідкої дозованої форми, такої як, наприклад, таблетки, супозиторії, пілюлі, м'які еластичні та тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії та аерозолі тощо, переважно в одиничних дозованих формах, придатних для простого введення точних

дозувань.

Композиції будуть включати звичайний фармацевтичний носій або наповнювач і сполуку за винаходом в якості діючої речовини і, крім того, можуть включати інші лікарські агенти, фармацевтичні агенти, носії, ад'юванти тощо. Композиції за винаходом можна використовувати в комбінації з протираковими або іншими агентами, які зазвичай вводять пацієнту, який проходить лікування від раку. Ад'юванти включають консервуючі, змочуючі, суспендуючі, підсолоджуючі, ароматизуючі, смакові, емульгуючі та дозуючі агенти. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене різними антибактеріальними та протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою тощо. Також може бути бажаним включити ізотонічні агенти, наприклад, цукри, хлорид натрію тощо. Крім того, продовжене всмоктування ін'єкційної фармацевтичної форми може бути забезпечено шляхом використання агентів, які уповільнюють всмоктування, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

За бажанням фармацевтична композиція за винаходом може також містити незначні кількості допоміжних речовин, таких як змочуючі або емульгуючі агенти, рН-буферні агенти, антиоксиданти тощо, як-от, наприклад, лимонна кислота, сорбітанмонолаурат, триетаноламінолеат, бутильований гідрокситолуен тощо.

Композиції, які підходять для парентерального введення, можуть містити фізіологічно прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії. Приклади відповідних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або базових розчинів включають воду, етанол, поліюли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин тощо), їх відповідні суміші, рослинні олії (як-от оливкова олія) і ін'єкційні органічні естери, як-от етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом застосування матеріалів для покриття, як-от лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії й шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

Одним переважним шляхом введення є пероральне введення з використанням зручного добового режиму дозування, який можна регулювати залежно від ступеня тяжкості хворобливого стану, що підлягає лікуванню.

Тверді лікарські форми для перорального застосування включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. У таких твердих лікарських формах активна сполука змішана щонайменше з одним інертним звичайним наповнювачем (або носієм), як-от цитрат натрію або дикальційфосфат, або (а) наповнювачами або розріджувачами, як-от, наприклад, крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, (b) зв'язуючими, як, наприклад, похідні целюлози, крохмаль, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та аравійська камідь, (c) зволожувачами, як-от наприклад, гліцерин, (d) розпушувачами, як-от, наприклад, агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіоки, альгінова кислота, кроскармелоза натрію, складні силікати та карбонат натрію, (e) уповільнювачами розчинення, як-от, наприклад, парафін, (f) прискорювачами абсорбції, як-от, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, (g) змочуючими агентами, як-от, наприклад, цетиловий спирт, та моностеарат гліцерину, стеарат магнію та тому подібними (h) адсорбентами, як-от, наприклад, каолін та бентоніт, та (i) змащуючими речовинами, як наприклад, тальк, стеарат кальцію, магнію стеарат, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію або їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок дозовані форми також можуть містити буферні агенти.

Тверді лікарські форми, як описано вище, можуть бути приготовлені з покриттями і оболонками, як-от ентросоліюбильні покриття та інші, добре відомі в даній області. Вони можуть містити пом'якшувальні агенти, а також можуть бути такою композицією, яка вивільняє активну сполуку або сполуки в певній частині кишкового тракту з затримкою. Прикладами вбудованих композицій, які можна використовувати, є полімерні речовини та воски. Активні сполуки також можуть бути в мікроінкапсульованій формі, якщо це необхідно, з одним або декількома з вищезазначених наповнювачів.

Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. Такі лікарські форми отримують, наприклад, шляхом розчинення, диспергування тощо сполук(и) за цим винаходом або їх фармацевтично прийнятної солі та необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів в носії, як-от, наприклад, вода, сольовий розчин, водний розчин декстрози, гліцерин, етанол тощо; соліюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як, наприклад, етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь і диметилформамід; масла (олії), зокрема, бавовняна олія, арахісове масло, олія кукурудзяного зародка, оливкова олія, рицинова олія й кунжутна олія, гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт,

поліетиленгліколі та етери жирних кислот сорбітану; або суміші цих речовин тощо, щоб тим самим утворити розчин або суспензію.

Суспензії, на додаток до активних сполук, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксиетиленсорбіт та естери сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, або суміші цих речовин тощо.

Композиції для ректального введення являють собою, наприклад, супозиторії, які можуть бути приготовлені шляхом змішування активної(их) сполуки(-) або твердої форми активної(их) сполуки(-) з, наприклад, відповідними не подразнюючими наповнювачами або носіями, такими як какао масло, поліетиленгліколь або віск для супозиторіїв, який є твердим при звичайних температурах, але рідким при температурі тіла й тому плавиться в потрібній порожнині тіла і вивільняє активний компонент в ньому.

Лікарські форми для місцевого застосування сполуки за цим винаходом включають мазі, порошки, спреї та інгалянти. Активний компонент змішують в стерильних умовах з фізіологічно прийнятним носієм і будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть знадобитися. Офтальмологічні композиції, очні мазі, порошки й розчини також розглядаються як такі, що входять в обсяг цього винаходу.

Як правило, залежно від передбачуваного способу введення, фармацевтично прийнятні композиції будуть містити від близько 1 % до близько 99 % за масою сполуки(-) за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та від 99 % до 1% за масою відповідного фармацевтичного наповнювача. В одному прикладі композиція буде становити від близько 5 % до близько 75 % за масою сполуки(-) за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, а іншу частину становитимуть відповідні фармацевтичні наповнювачі.

Фактичні способи отримання таких лікарських форм відомі або будуть очевидні для фахівців в цій області; наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Композиція, що підлягає введенню, в будь-якому випадку буде містити терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі для лікування хворобливого стану відповідно до положень цього винаходу.

Сполуки за винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі вводять в терапевтично ефективній кількості, яка буде варіюватися залежно від багатьох факторів, включаючи активність конкретної використовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, режим і час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарського препарату, тяжкість конкретних хворобливих станів і суб'єкта, що проходить терапію. Сполуки за цим винаходом можна вводити пацієнту в дозах від близько 0,1 до близько 1000 мг на добу. Для нормальної дорослої людини, що має масу тіла близько 70 кг, прикладом є дозування в діапазоні від близько 0,01 до близько 100 мг на кілограм маси тіла на добу. Однак конкретне дозування може варіюватися. Наприклад, дозування може залежати від низки факторів, включаючи вимоги пацієнта, тяжкість стану, який лікують, і фармакологічної активності використовуваної сполуки. Процес визначення оптимальних дозувань для конкретного пацієнта добре відомий фахівцям в даній області.

Комбінована терапія

Сполука, розкрита в цьому документі, може бути введена в якості монотерапії або в комбінації («спільне введення») з однією або декількома додатковими терапіями для лікування захворювання або розладу, наприклад захворювання або розладу, пов'язаного з гіперпроліферацією, як-от рак. Терапія, яка може використовуватися в комбінації зі сполукою, розкритою в цьому документі, включає: (i) хірургічні втручання; (ii) радіотерапію (наприклад, гамма-випромінювання, нейтронно-променеву радіотерапію, електронно-променеву радіотерапію, протонну терапію, брахітерапію і системні радіоактивні ізотопи); (iii) ендокринну терапію; (iv) ад'ювантну терапію, імунотерапію, CAR T-клітинну терапію; і (v) інші хіміотерапевтичні агенти.

Термін «спільно введений» («спільне введення») стосується або одночасного введення, або будь-якого способу окремого послідовного введення сполуки Формули I або її солі та іншого активного фармацевтичного інгредієнта або інгредієнтів, включаючи цитотоксичні агенти і променеву терапію. Якщо введення не є одночасним, сполуки вводять з невеликим інтервалом між введеннями. Крім того, не має значення, чи вводяться сполуки в одній і тій самій лікарській формі, наприклад одна сполука може застосовуватися місцево, а інша сполука може вводитися перорально.

Як правило, будь-який агент, який має активність проти захворювання або стану, що піддається лікуванню, може вводитися спільно. Приклади таких препаратів для лікування раку можна знайти, наприклад, за посиланням <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>

(останнє відвідування 22 січня 2019 г.) і в загальнодоступних джерелах, як-от Cancer Principles and Practice of Oncology, by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець у цій галузі техніки зможе визначити, які комбінації агентів будуть застосовні на підставі конкретних характеристик лікарських препаратів і захворювання.

В одному варіанті здійснення способу лікування включає спільне введення сполуки, розкритої в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одну імунотерапію. Імунотерапія (що також називається терапією, що модифікує біологічну відповідь, біологічною терапією, біотерапією, імунологічною терапією або біологічною терапією) — це лікування, в якому для боротьби із захворюванням використовуються частини імунної системи. Імунотерапія може допомогти імунній системі розпізнати ракові клітини або посилити реакцію на ракові клітини. Імунотерапія включає активну і пасивну імунотерапію. Активні імунотерапії стимулюють власну імунну систему організму, в той час як в пасивних видах імунотерапії зазвичай використовують компоненти імунної системи, створені поза організмом.

Приклади активної імунотерапії включають, але не обмежуються ними, вакцини, включаючи протиракові вакцини, пухлинноклітинні вакцини (аутологічні або алогенні), вакцини на основі дендритних клітин, антигенні вакцини, антиідіотипові вакцини, ДНК-вакцини, вірусні вакцини або вакцину на основі інфільтруючих пухлину Т лімфоцитів (TIL) з клітинною терапією інтерлейкіном-2 (IL-2) або лімфокін-активованими клітинами-кілерами (LAK).

Приклади пасивної імунотерапії включають, але не обмежуються ними, моноклональні антитіла і таргетну терапію, яка містить токсини. Моноклональні антитіла включають голі антитіла і кон'юговані моноклональні антитіла (також звані міченими або навантаженими антитілами). Голі моноклональні антитіла не мають приєднаного лікарського засобу або радіоактивного матеріалу, в той час як кон'юговані моноклональні антитіла пов'язані, наприклад, з хіміотерапевтичним лікарським засобом (хімічно міченим), радіоактивною частинкою (радіоактивно міченим) або токсином (імунотоксином). Приклади цих препаратів для лікування голими моноклональними антитілами включають, але не обмежуються ними, ритуксимаб (Рітуксан), антитіло проти антигену CD20, що застосовується для лікування, наприклад, В-клітинної неходжкінської лімфоми; трастузумаб (Герцептин), антитіло проти білка HER2, що використовується для лікування, наприклад, поширеного раку молочної залози; алемтузумаб (Кемпас), антитіло проти антигену CD52, що використовується для лікування, наприклад, хронічного В-клітинного лімфоцитарного лейкозу (В-CLL); цетуксимаб (Ербітукс), антитіло проти білка EGFR, що використовується, наприклад, в комбінації з іринотеканом для лікування, наприклад, поширеного раку прямої кишки і раку голови і шиї; і бевацизумаб (Авастин), який являє собою антиангіогенезну терапію, яка працює проти білка VEGF і використовується, наприклад, в комбінації з хіміотерапією для лікування, наприклад, метастатичного колоректального раку. Приклади кон'югованих моноклональних антитіл включають, але не обмежуються ними, мічене радіоактивним ізотопом антитіло ібрітумомаб тіуксетан (Зевалін), що доставляє радіоактивний агент безпосередньо до ракових В-лімфоцитів і використовується для лікування, наприклад, В-клітинної неходжкінської лімфоми; радіоактивно мічене антитіло тозітумомаб (Бексар), що використовують для лікування, наприклад, певних типів неходжкінської лімфоми; і імунотоксин гемтузумаб озогаміцин (Мілотарг), що містить каліхеаміцин і використовується для лікування, наприклад, гострого мієлогенного лейкозу (ГМЛ). BL22 являє собою кон'юговане моноклональне антитіло для лікування, наприклад, волосатоклітинного лейкозу, імунотоксини для лікування, наприклад, лейкозів, лімфом і пухлин головного мозку, і радіоактивно мічені антитіла, як-от, наприклад, ОнкоСцинт, для лікування колоректального раку і раку яєчників і ПростатаСцинт, наприклад, для лікування раку передміхурової залози.

Додаткові приклади терапевтичних антитіл, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, ГЕРЦЕПТИН™ (трастузумаб) (Genentech, Calif.), який являє собою гуманізоване моноклональне антитіло проти HER2 для лікування пацієнтів з метастатичним раком молочної залози; REOPRO.RTM. (абциксимаб) (Centocor), який є рецептором анти-глікопротеїну IIb/IIIa на тромбоцитах для запобігання утворенню тромбів; ЗЕНАПАКС™ (даклізумаб) (Roche Pharmaceuticals, Швейцарія), який являє собою імунодепресивне гуманізоване моноклональне антитіло проти CD25 для запобігання гострому відторгненню ниркового алотрансплантату; ПАНОРЕКС™, який являє собою мишаче антитіло IgG2a проти антигену клітинної поверхні 17-1A (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2, яке є мишачим антиідіотиповим антитілом (GD3epitope) класу IgG (ImClone System); IMC-C225, який являє собою химерне антитіло IgG проти EGFR (ImClone System); БІНТАКСИН™, який являє собою гуманізоване анти-альфа V бета 3 інтегринове антитіло (Applied Molecular

Evolution/MedImmune); Кемпас 1H/LDP-03, який являє собою гуманізоване антитіло IgG1 проти CD52 (Leukosite); Smart M195, який являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD33 (Protein Design Lab/Kanabo); РИТУКСАН™, який являє собою химерне антитіло IgG1 проти CD20 (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); ЛИМФОЦИД™, який є гуманізованим антитілом IgG проти CD22 (Immunomedics); ЛИМФОЦИД™ Y-90 (Immunomedics); Лімфоскан (Тс-99m-мічений; радіовізуалізація; Immunomedics); Нувіон (проти CD3; Protein Design Labs); СМ3 являє собою гуманізоване антитіло проти ICAM3 (ICOS Pharm); IDEC-114 являє собою приматизоване антитіло проти CD80 (IDEC Pharm/Mitsubishi); ЗЕБАЛІН™ являє собою мічене радіоактивною міткою мишаче антитіло проти CD20 (IDEC/Schering AG); IDEC-131 являє собою гуманізоване антитіло проти CD40L (IDEC/Eisai); IDEC-151 являє собою приматизоване антитіло проти CD4 (IDEC); IDEC-152 являє собою приматизоване антитіло проти CD23 (IDEC/Seikagaku); SMART анти-CD3 є гуманізованим антитілом проти IgG (Protein Design Lab); 5G1.1 являє собою гуманізоване антитіло проти фактора комплементу 5 (C5) (Alexion Pharm); D2E7 являє собою гуманізоване антитіло проти ФНП-альфа (CAT/BASF); CDP870 являє собою гуманізоване антитіло проти ФНП-альфа. Фрагмент Fab (Celltech); IDEC-151 являє собою приматизоване антитіло IgG1 проти CD4 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 являє собою людське антитіло IgG проти CD4 (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-стрептавідин (+біотин-ітрій 90; NeoRx); CDP571 являє собою гуманізоване антитіло проти ФНП-альфа. Антитіло IgG4 (Celltech); LDP-02 являє собою гуманізоване антитіло проти альфа4 бета7 (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD4 (Ortho Biotech); АНТОБАТМ являє собою гуманізоване антитіло IgG проти CD40L (Biogen); АНТЕГРЕН™ являє собою гуманізоване антитіло IgG проти VLA-4 (Elan); і CAT-152 являє собою людське антитіло проти TGF-бета2 (Cambridge Ab Tech). Інші наведені в наступних пунктах.

Імунотерапії, які можуть бути використані в комбінації зі сполукою, як описано в даному документі, включають ад'ювантну імунотерапію. Приклади включають цитокіни, як-от гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (ГМ-КСФ), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), макрофагальний білок запалення (MIP) -1-альфа, інтерлейкіни (включаючи IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 і IL-27), фактори некрозу пухлин (включаючи ФНП-альфа) і інтерферони (включаючи IFN-альфа, IFN-бета і IFN-гамма); гідроксид алюмінію (галун); бацила Кальмета-Герена (БЦЖ); гемоціанін лімфи равлика (KLH); неповний ад'ювант Фрейнда (IFA); QS-21; DETOX; левамизол; і динітрофеніл (DNP) і їх комбінації, як-от, наприклад, комбінації інтерлейкінів, наприклад IL-2 з іншими цитокінами, як-от IFN-альфа.

У різних варіантах здійснення імунологічна терапія або імунологічний терапевтичний агент може включати одне або більше з наступного: адоптивне перенесення клітин, інгібітор ангіогенезу, терапія бацилою Кальмета-Герена, біохіміотерапія, протиракова вакцина, Т-клітинна терапія химерним антигенним рецептором (CAR), цитокінова терапія, генна терапія, модулятор контрольних точок імунної відповіді, імунокон'югат, радіокон'югат, онколітична вірусна терапія або таргетна лікарська терапія. Функція або щонайменше одна з функцій імунологічної терапії або імунологічного терапевтичного агента в цьому документі спільно іменовані «імунотерапевтичним агентом».

Винахід стосується способу запобігання, лікування, зменшення, пригнічення або контролю неоплазії, пухлини або раку у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення терапевтично ефективної кількості комбінації, яка містить сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент. В одному необмежуючому варіанті здійснення спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості комбінації, яка містить сполуку Формули I', в комбінації з імунотерапевтичним агентом. У різних варіантах здійснення комбінація забезпечує кооперативний ефект, адитивний ефект або синергетичний ефект у зменшенні кількості ракових клітин при лікуванні комбінацією в порівнянні з монотерапією. У деяких варіантах здійснення введення терапевтично ефективної кількості комбінації, яка містить сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент, призводить до синергетичної протипухлинної активності і/або протипухлинної активності, яка є більш потужною, ніж адитивний ефект від введення сполуки Формули I' або тільки імунотерапевтичного агента.

Види раку, що виникають у людини, таять в собі безліч генетичних і епігенетичних змін, що генерують неоантигени, які потенційно розпізнаються імунною системою (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). Адаптивна імунна система, що складається з Т- і В-лімфоцитів, має потужний протираковий потенціал з широкою здатністю і винятковою специфічністю до генерації відповіді на різноманітні пухлинні антигени. Крім того, імунна система демонструє значну пластичність і компонент пам'яті. Успішне використання всіх цих ознак адаптивної імунної системи зробило б імунотерапію унікальною серед усіх методів лікування раку.

В цьому розкритті запропонована комбінація сполуки Формули I' і імунотерапевтичного агента. Ці наведені в якості прикладу комбінації можуть бути використані для лікування суб'єкта, що страждає на рак. У різних варіантах здійснення імунотерапевтичні агенти, які знаходять застосування в цих композиціях і способах, можуть включати один або більше агентів або методів лікування, включаючи такі: адоптивне перенесення клітин, інгібітор ангіогенезу, терапія бацилою Кальмета-Герена, біохіміотерапія, протиракова вакцина, Т-клітинна терапія химерним антигенними рецептором (CAR), цитокинова терапія, генна терапія, модулятор контрольних точок імунної відповіді, наприклад, інгібітор контрольних точок імунної відповіді, імунокон'югат, радіокон'югат, онколітична вірусна терапія або таргетна лікарська терапія.

У конкретних варіантах здійснення даного розкриття терапевтично ефективна комбінація включає сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент. У різних подібних варіантах здійснення сполука Формули I' посилює активність імунотерапевтичного агента.

У конкретних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів і варіантів здійснення, описаних в іншому місці цього документа, імунотерапевтичний агент посилює активність сполуки Формули I'.

У конкретних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів і варіантів здійснення, описаних в іншому місці цього документа, сполука Формули I' і імунотерапевтичний агент діють синергетично. У різних варіантах здійснення, описаних в даному документі, ілюстративний імунотерапевтичний агент являє собою модулятор імунної клітини (наприклад, Т-клітини, дендритної клітини, природної клітини-кілера тощо), вибраний з агоніста або активатора костимулюючої молекули, причому модулятор являє собою моноклональне антитіло, біспецифічне антитіло, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів імунної контрольної точки, триспецифічне антитіло або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, відомі в цій області). У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний засіб може являти собою антитіло, яке модулює костимулюючу молекулу, зв'язується з антигеном на поверхні імунної клітини або раковою клітиною. У кожному з цих різних варіантів здійснення модулятор антитіла може являти собою моноклональне антитіло, поліклональне антитіло, біспецифічне антитіло, антитіло триспецифічного або мультиспецифічного формату, злитий білок або його фрагмент, наприклад, діатіло, однокланцюгове(ол)-діатіло (scFv) 2, мініантитіло, мінітіло, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)2, тримірну конструкцію антитіла, конструкцію антитіла тріатіла, конструкцію антитіла тримертіла, конструкцію антитіла тритіла, конструкцію антитіла колателу, конструкцію антитіла (scFv-TNFa)3 або F(ab)3/DNL.

У конкретних варіантах здійснення кожного з вищезгаданих аспектів, а також інших аспектів і варіантів здійснення, описаних в іншому місці цього документа, імунотерапевтичний агент являє собою агент, який модулює імунні відповіді, наприклад, інгібітор контрольної точки або агоніст контрольної точки. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підсилює протипухлинні імунні відповіді. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підвищує клітинний імунітет. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підвищує активність Т-клітин. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підвищує цитолітичну активність Т-клітин (CTL). У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор антитіла, який націлений на PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF бета, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS і/або BTNL2 серед інших відомих в цій області. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підвищує активність природних клітин-кілерів (NK). У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує пригнічення імунної системи. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який пригнічує клітини-супресори або активність клітин-супресорів. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент або терапію, який(яка) інгібує активність Treg. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність інгібіторних рецепторів контрольних точок імунної відповіді. У деяких варіантах здійснення комбінація за даним винаходом включає сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент, причому імунотерапевтичний агент включає модулятор Т-клітин, вибраний з агоніста або активатора костимулюючої молекули. В одному варіанті здійснення агоніст костимулюючої молекули вибраний з агоніста (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або розчинного злиття) ліганду GITR, OX40, ICOS, SLAM (наприклад, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB

(CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83. В інших варіантах здійснення комбінація ефекторних клітин включає привертаючий Т-клітини біспецифічний активатор (наприклад, молекулу біспецифічного антитіла, яка зв'язується з CD3, і пухлинний антиген (наприклад, серед іншого, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2).

5 У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор активності CTLA-4, модулятор активності CD28, модулятор активності CD80, модулятор активності CD86, модулятор активності 4-1BB, модулятор активності OX40, модулятор активності KIR, модулятор активності Tim-3, модулятор активності LAG3, модулятор активності CD27, модулятор активності CD40, модулятор активності GITR, модулятор активності TIGIT, модулятор активності CD20, модулятор активності CD96, модулятор активності IDO1, модулятор активності SIRP-альфа, модулятор активності TIGIT, модулятор активності VSIG8, модулятор активності BTLA, модулятор активності SIGLEC7, модулятор активності SIGLEC9, модулятор активності ICOS, модулятор активності B7H3, модулятор активності B7H4, модулятор активності FAS, модулятор активності BTNL2, цитокін, хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокин, член сімейства факторів некрозу пухлин (ФНП) або імуностимулюючий олігонуклеотид. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор контрольної точки імунної відповіді (наприклад, інгібітор контрольної точки імунної відповіді, наприклад, інгібітор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор CTLA-4 або агоніст CD40 (наприклад, молекула антитіла проти CD40), (xi) агоніст OX40 (наприклад, молекула антитіла проти OX40) або (xii) агоніст CD27 (наприклад, молекула антитіла проти CD27). В одному варіанті здійснення імунотерапевтичний агент являє собою інгібітор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 та/або TGF бета. В одному варіанті здійснення інгібітор молекули контрольної точки імунної відповіді інгібує PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), CTLA-4 або будь-яку їх комбінацію.

Інгібування інгібуючої молекули можна проводити на рівні ДНК, РНК або білка. У варіантах здійснення інгібування нуклеїнова кислота (наприклад, длРНК, міРНК або кшРНК) може бути використана для інгібування експресії інгібуючої молекули. В інших варіантах здійснення інгібітор інгібуючого сигналу являє собою поліпептид, наприклад розчинний ліганд (наприклад, PD-1-Ig або CTLA-4 Ig), або антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, наприклад моноклональне антитіло, біспецифічне антитіло, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів контрольної точки імунної відповіді, триспецифічне антитіло або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, відому в цій області техніки, яка зв'язується з інгібуючою молекулою; наприклад, антитіло або його фрагмент (що також називається в цьому документі «молекулою антитіла»), яке зв'язується з PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF бета або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення комбінація включає сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент, де імунотерапевтичний агент являє собою моноклональне антитіло або біспецифічне антитіло. Наприклад, моноклональне або біспецифічне антитіло може специфічно зв'язувати член шляху c-Met і/або модулятор контрольної точки імунної відповіді (наприклад, біспецифічне антитіло зв'язується як з рецептором фактора росту гепатоцитів (HGFR), так і з модулятором контрольної точки імунної відповіді, описаним в даному документі, як-от антитіло, яке зв'язує PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 або CD27). У конкретних варіантах здійснення біспецифічне антитіло специфічно зв'язує білок HGFR людини і один із PD-1, PD-L1 і CTLA-4.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою цитокін, наприклад, хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокин або член сімейства факторів некрозу пухлин. У деяких варіантах здійснення цитокін являє собою IL-2, IL15 або інтерферон-гамма.

У деяких варіантах здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів або аспектів, описаних в іншому місці цього документа, рак вибраний з групи, що складається з раку легенів, раку підшлункової залози, раку молочної залози, раку товстої кишки, колоректального раку, меланому, раку шлунково-кишкового тракту, раку шлунка, раку нирки, раку яєчників, раку печінки, раку ендометрію, раку нирки, раку передміхурової залози, раку щитовидної залози, нейробластоми, гліоми, гліобластоми, мультиформної гліобластоми, раку шийки матки, раку шлунка, раку сечового міхура, раку голови і шиї і гепатоми.

У деяких варіантах здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів або аспектів, описаних в іншому місці цього документа, рак або пухлина суб'єкта не відповідає на інгібування контрольної

точки імунної відповіді (наприклад, на будь-який інгібітор контрольної точки імунної відповіді, описаний в даному документі, як-от антагоніст PD-1 або антагоніст PD-L1) або рак або пухлина суб'єкта прогресували після початкової відповіді на інгібування контрольної точки імунної відповіді (наприклад, на будь-який інгібітор контрольної точки імунної відповіді, описаний в даному документі, як-от антагоніст PD-1 або антагоніст PD-L1).

У деяких варіантах здійснення будь-якого з вищевказаних аспектів або аспектів, описаних в іншому місці цього документа, суб'єктом є людина.

Інгібітором контрольної точки може бути будь-яка молекула, агент, лікування та/або спосіб інгібування контрольної точки імунної відповіді і/або стимуляції інгібітору контрольної точки імунної відповіді, наприклад, шляхом введення внутрішнього інгібітору контрольної точки імунної відповіді; інгібування транскрипційного фактора, який бере участь в експресії контрольної точки імунної відповіді; і спільної дії з якимось додатковим зовнішнім фактором. Наприклад, інгібітор контрольної точки може включати лікування, яке пригнічує фактори транскрипції, що включають експресію генів контрольної точки імунної відповіді, або сприяє експресії факторів транскрипції для генів-супресорів пухлин, наприклад, BACH2 (Luan et al., (2016). *Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence*. Blood, 128(22), 5983). Крім того, інгібітор контрольної точки може інгібувати транскрипцію генів контрольної точки імунної відповіді; модифікацію і/або процесинг мРНК контрольної точки імунної відповіді; трансляцію контрольних точок імунної відповіді білків; і/або молекули, задіяні в імунитеті або шляхи контрольної точки імунної відповіді, наприклад, транскрипційні фактори PD-1, як-от HIF-1, STAT3, NF- κ B і AP-1, або активацію загальних онкогенних шляхів, як-от JAK/STAT, RAS/ERK, або PI3K/AKT/mTOR (Zerdes et al., Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, *Oncogene* volume 37, pages 4639–4661 (2018), розкриття яких включено в цей документ за допомогою посилання у всій своїй повноті).

Інгібітори контрольних точок можуть включати лікування, молекули, агенти та/або способи, які регулюють контрольні точки імунної відповіді на рівні транскрипції, наприклад, з використанням косупресії шляху РНК-інтерференції і/або посттранскрипційного сайленсингу генів (PTGS) (наприклад, мікроРНК, міРНК; сайлесинг РНК, мала інтерферуюча РНК або коротка інтерферуюча РНК (кіРНК)). Було показано, що транскрипційна регуляція молекул контрольних точок включає mir-16, який, як було показано, націлений на 3'UTR мРНК контрольних точок CD80, CD274 (PD-L1) і CD40 (Leibowitz et al., Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, *Annals of Oncology* (2017) 28; v428-v448). Також було показано, що Mir-33a залучений у регуляцію експресії PD-1 у випадках аденокарциноми легені (Boldini et al., Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, *Cancer Cell Int.* 2017; 17: 105, вміст роботи повністю включений в цей документ шляхом посилання).

Химери Т-клітинно-специфічний аптамер-міРНК були запропоновані в якості високоспецифічного методу інгібування молекул на шляху контрольної точки імунної відповіді (Hossain et al., The aptamer–siRNA conjugates: reprogramming T cells для cancer therapy, *Ther. Deliv.* 2015 Jan; 6(1): 1–4, вміст роботи повністю включений в цей опис шляхом посилання).

В альтернативному варіанті, члени шляху контрольних точок імунної відповіді можуть бути інгібовані з використанням видів лікування, які впливають на асоційовані шляхи, наприклад, на метаболізм. Наприклад, надмірне надходження гліколітичного проміжного пірувату в мітохондрії з макрофагів CAD сприяє експресії PD-L1 за допомогою індукції сигнального шляху морфогенетичного білка 4/фосфорильованого SMAD1/5/ регуляторного фактора IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1). Відповідно, здійснення лікування, яке модулює метаболічний шлях, може призвести до подальшої модуляції імуноінгібуючого шляху контрольної точки PD-1/PD-L1 (Watanabe et al., Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, *J Clin Invest.* 2017 Jun 30; 127(7): 2725–2738).

Імунитет до контрольних точок можна регулювати за допомогою онколітичних вірусів, які вибірково реплікуються в пухлинних клітинах і індують гострі імунні відповіді в мікрооточенні пухлини, тобто, діючи як генетичні вектори, які несуть специфічні агенти (наприклад, антитіла, мікроРНК, міРНК тощо) раковим клітинам і впливаючи на їх онколіз і секрецію цитокінів та хемокинів для синергізму з інгібуванням контрольних точок імунної відповіді (Shi et al., *Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints*, *Int J Mol Sci.* 2018 May; 19(5): 1389). В даний час проводяться клінічні випробування, в яких в якості інгібіторів контрольних точок використовують такі віруси: поліовірус, вірус кору, аденовіруси, поксвіруси, вірус простого герпесу (ВПГ), віруси Коксаки, реовірус, вірус ньюкаслської хвороби (NDV), T-VEC (вірус герпес, кодований ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором)) і H101

(Shi et al., вище).

Інгібітори контрольних точок можуть діяти на трансляційному рівні імунітету контрольних точок. Трансляція мРНК в білок являє собою ключову подію в регуляції експресії генів, таким чином, інгібування трансляції контрольних точок імунної відповіді є методом, в якому шлях

5 контрольної точки імунної відповіді можна інгібувати.

Інгібування шляху контрольної точки імунної відповіді може відбуватися на будь-якій стадії трансляційного процесу контрольної точки імунної відповіді. Наприклад, лікарські препарати, молекули, агенти, види лікування і/або способи можуть інгібувати процес ініціації (в результаті чого рибосома субодиниця 40S рекрутується на 5'-кінець мРНК і сканує 5'UTR мРНК в напрямку її 3'-кінця. Інгібування може відбуватися шляхом націлювання на антикодон ініціатора метіоніл-транспортуючої РНК (тРНК) (Met-tRNAi), його спаровування основ зі стартовим кодоном або рекрутування субодиниці 60S для початку елонгації і послідовного додавання амінокислот в трансляцію специфічних для імунної контрольної точки генів. В альтернативному варіанті, інгібітор контрольної точки може інгібувати контрольні точки на трансляційному рівні

15 шляхом запобігання утворенню потрібного комплексу (TC), тобто еукаріотичного фактора ініціації (eIF) 2 (або однієї або декількох його субодиниць α , β і γ); GTP; і Met-tRNAi.

Інгібування контрольної точки може відбуватися за допомогою дестабілізації eIF2 α шляхом виключення його фосфорилування за допомогою протеїнкінази R (PKR), PERK, GCN2 або HRI або шляхом виключення асоціації TC з рибосомою 40S і/або іншими факторами ініціації, таким

20 чином запобігаючи утворенню преініціюючого комплексу (PIC); інгібування комплексу eIF4F і/або його кеп-зв'язуючого білка eIF4E, каркасного білка eIF4G або гелікази eIF4A. Методи, в яких описано трансляційний контроль раку, обговорюються в публікації Truitt et al., *New frontiers in translational control of the cancer genome*, *Nat Rev Cancer*. 2016 Apr 26; 16(5): 288–304, вміст якої повністю включено в цей документ шляхом посилання.

25 Інгібітори контрольних точок також можуть включати варіанти лікування, молекули, агенти та/або способи, які регулюють контрольні точки імунної відповіді на клітинному і/або білковому рівні, наприклад, шляхом інгібування рецептора контрольної точки імунної відповіді. Інгібування контрольних точок може відбуватися за допомогою використання антитіл, фрагментів антитіл, антигензв'язуючих фрагментів, малих молекул і/або інших лікарських препаратів, агентів, видів лікування і/або способів.

Контрольні точки імунної відповіді стосуються шляхів інгібування в імунній системі, які відповідають за підтримання ауто толерантності і модулювання ступеня відповіді імунної системи для мінімізації пошкодження периферичних тканин. Проте, пухлинні клітини також можуть активувати контрольні точки імунної системи для зниження ефективності імунної

35 відповіді («блокування» імунної відповіді) проти пухлинних тканин. На відміну від більшості протиракових агентів, інгібітори контрольних точок не націлені безпосередньо на пухлинні клітини, а націлені на рецептори лімфоцитів або їх ліганди для посилення ендегенної протипухлинної активності імунної системи. (Pardoll, 2012, *Nature Reviews Cancer* 12:252-264).

До недавнього часу імунотерапія раку була сфокусована на підходах, які підсилюють протипухлинні імунні відповіді шляхом адоптивного перенесення активованих ефекторних клітин, імунізації проти відповідних антигенів або надання неспецифічних імуностимулюючих агентів, як-от цитокіни. Однак в останнє десятиліття в ході інтенсивних зусиль по розробці специфічних інгібіторів шляху контрольної точки імунної відповіді почали пропонувати нові імунотерапевтичні підходи для лікування раку, включаючи розробку антитіла (Ab), іпіліумабу (EPVOY.RTM.), який зв'язується і інгібує CTLA-4 для лікування пацієнтів з поширеною меланою (Hodi et al. (2010) *N Engl J Med* 363:711-23), і розробку антитіл, як-от ніволумаб і пембролізумаб (раніше ламбролізумаб; USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), Nov. 27, 2013), який специфічно зв'язується з рецептором запрограмованої загибелі клітин-1 (PD-1) і блокує шлях

40 протипухлинні імунні відповіді шляхом адоптивного перенесення активованих ефекторних клітин, імунізації проти відповідних антигенів або надання неспецифічних імуностимулюючих агентів, як-от цитокіни. Однак в останнє десятиліття в ході інтенсивних зусиль по розробці специфічних інгібіторів шляху контрольної точки імунної відповіді почали пропонувати нові імунотерапевтичні підходи для лікування раку, включаючи розробку антитіла (Ab), іпіліумабу (EPVOY.RTM.), який зв'язується і інгібує CTLA-4 для лікування пацієнтів з поширеною меланою (Hodi et al. (2010) *N Engl J Med* 363:711-23), і розробку антитіл, як-от ніволумаб і пембролізумаб (раніше ламбролізумаб; USAN Council Statement (2013) Pembrolizumab: Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council (ZZ-165), Nov. 27, 2013), який специфічно зв'язується з рецептором запрограмованої загибелі клітин-1 (PD-1) і блокує шлях

45 інгібуючого ліганду PD-1/PD-1 (Topalian et al. (2012a) *N Engl J Med* 366:2443-54; Topalian et al. (2012b) *Curr Opin Immunol* 24:207-12; Topalian et al. (2014) *J Clin Oncol* 32(10):1020-30; Hamid et al. (2013) *N Engl J Med* 369:134-144; Hamid and Carvajal (2013) *Expert Opin Biol Ther* 13(6):847-61; McDermott and Atkins (2013) *Cancer Med* 2(5):662-73).

PD-1 є ключовим рецептором контрольної точки імунної відповіді, що експресується активованими Т- і В-клітинами, і опосередковує імуносупресію. Ніволумаб (що раніше позначався 5C4, BMS-936558, MDX-1106 або ONO-4538) являє собою повністю людське IgG4 (S228P) антитіло-інгібітор контрольних точок імунної відповіді до PD-1, яке селективно запобігає взаємодії з лігандами PD-1 (PD-L1 і PD-L2), таким чином блокуючи зниження активності функцій протипухлинних Т-клітин (патент США № 8008449; Wang et al. (2014) *In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab*, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates.

Ніволумаб був схвалений для лікування пацієнтів із неоперабельною або метастатичною меланомою і прогресуванням захворювання після застосування іпіліimumабу і, в разі позитивної мутації BRAF V600, інгібітору BRAF і для лікування плоскоклітинного недрібноклітинного раку легені.

Останні дані свідчать про вторинний механізм антитіл проти CTLA-4, який може відбуватися в самій пухлині. Виявлено, що CTLA-4 експресується в пухлинах на більш високих рівнях на регуляторних Т-клітинах (що також називаються в даному документі «Treg-клітинами») в порівнянні з внутрішньопухлинними ефекторними Т-клітинами (що також називаються в даному документі «Teff-клітинами»), що призвело до гіпотези про анти-CTLA-4, що переважно впливає на Treg-клітину. "Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies", Christian U. Blank and Alexander Enk, International Immunology, Vol. 27, No. 1, pp. 3-10. Нещодавнє дослідження комбінації PD-1 і CTLA-4 показало, що взаємодія комбінованої блокади шляхів CTLA-4 і PD-1 також направлена на підвищення відношення клітин Teff як до регуляторних Т-клітин, так і до MDSC, тим самим зменшуючи пригнічення і стимулювання запалення в мікрооточенні пухлини. "Combination of CTLA-4 and PD-1 blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", Curran et al., PNAS|Mar. 2, 2010; vol. 107 (no. 9); pp. 4275–4280, вміст якої повністю включено в цей документ шляхом посилання. Комбінація інгібітору контрольної точки і іншого терапевтичного агента(ів) може посилювати або продовжувати протипухлинну відповідь інгібітору контрольної точки і/або ефекти терапевтичного агента. У зв'язку з цим в WO 2015/069770 розкрито комбіноване лікування, засноване на активації адаптивної імунної відповіді, зокрема комбінації інгібіторів CTLA-4 і PD-1 для лікування раку. Вміст WO 2015/069770 повністю включено в розкриття цієї заявки за допомогою посилання.

Один механізм, за допомогою якого блокуючі контрольні точки анти-CTLA-4-антитіла опосередковують протипухлинний ефект, полягає в зменшенні числа регуляторних Т-клітин. Завдяки чіткому механізму дії анти-CTLA-4-антитіл, вони можуть успішно поєднуватися з блокуючими контрольними точками анти-PD1-антитілами, які працюють для вивільнення супресивної передачі сигналів, властивій ефекторним Т-клітинам. Подвійну блокаду цими антитілами комбінують для поліпшення протипухлинної відповіді як доклінічно (Proc Natl Acad Sci USA 2010, 107, 4275-4280), так і в клінічній практиці (N Engl J Med 2013, 369, 122-133; N Engl J Med 2015, 372, 2006-2017).

CTLA-4 послаблює ранню активацію наївних Т-клітин і Т-клітин пам'яті завдяки взаємодії з його лігандами B7-1 (CD80) і B7-2 (CD86) (Фіг. 1A). PD-1 є рецептором, що експресується на поверхні активованих зрілих Т-клітин, активованих НК-клітин, В-клітин, моноцитів і безлічі нормальних тканин і відіграє вирішальну роль в підтримці периферичної толерантності [20-21] (Фіг. 1A). На відміну від CTLA-4, PD-1 діє через взаємодії зі своїми лігандами PD-L1 (також відомий як B7-H1 або CD274) і залучений в модуляцію активності Т-клітин в периферичних тканинах, а також в забезпечення основного механізму імунної резистентності в мікрооточенні пухлини.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор активності PD-1, модулятор активності PD-L1, модулятор активності PD-L2, модулятор активності CTLA-4, модулятор активності CD28, модулятор активності CD80, модулятор активності CD86, модулятор активності 4-1BB, модулятор активності OX40, модулятор активності KIR, модулятор активності Tim-3, модулятор активності LAG3, модулятор активності CD27, модулятор активності CD40, модулятор активності GITR, модулятор активності TIGIT, модулятор активності CD20, модулятор активності CD96, модулятор активності IDO1, цитокін, хемокін, інтерферон, інтерлейкін, лімфокін, член сімейства факторів некрозу пухлин (ФНП) або імуностимулюючий олігонуклеотид. У деяких варіантах здійснення модулятор контрольної точки імунної відповіді, тобто являє собою інгібітор або антагоніст, або являє собою активатор або агоніст, наприклад, модулятор CD28, модулятор 4-1BB, модулятор OX40, модулятор CD27, модулятор CD80, модулятор CD86, модулятор CD40 або модулятор GITR, модулятор Lag-3, модулятор 41BB, модулятор LIGHT, модулятор CD40, модулятор GITR, модулятор TGF-бета, модулятор TIM-3, модулятор SIRP-альфа, модулятор TIGIT, модулятор VSIG8, модулятор BTLA, модулятор SIGLEC7, модулятор SIGLEC9, модулятор ICOS, модулятор B7H3, модулятор B7H4, модулятор FAS і/або модулятор BTNL2. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою модулятор контрольної точки імунної відповіді, як описано вище (наприклад, антитіло-модулятор контрольної точки імунної відповіді, яке може бути у формі моноклонального антитіла, біспецифічне антитіло, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів контрольної точки імунної відповіді, триспецифічне антитіло або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкція, відома в цій області).

Комбіноване лікування імунотерапевтичним агентом з інгібітором контрольної точки може

включати антитіла, які специфічно націлені на контрольні точки імунної системи, як-от CTLA4, PD1 і PD-L1, які є одним із найбільш перспективних нових напрямків імунотерапії раку та інших захворювань. Додаткові контрольні точки, як-от TIM-3, LAG-3, різні ліганди B-7, кінази CHK 1 і CHK2, BTLA, A2aR і інші, також знаходяться на стадії дослідження. В даний час три інгібітори контрольних точок отримали швидке схвалення від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США для лікування раку, включаючи іпіліумаб (Ервой®), інгібітор CTLA-4 і пембролізумаб (Кейтруда®) і ніволумаб (Опдіво®), обидва є інгібіторами PD-1. Крім того, кілька інгібіторів контрольних точок знаходяться на етапі клінічних досліджень.

Білок запрограмованої загибелі клітин 1 (PD-1 або CD279), трансмембранний білок з масою 55 кДа 1-го типу, є членом сімейства CD28 костимулюючих рецепторів Т-клітин, які включають член суперсімейства імуноглобулінів CD28, CTLA-4, індукцйбельний ко-стимулятор (ICOS) і BTLA. PD-1 високо експресується на активованих Т-клітинах і В-клітинах. Експресія PD-1 також може бути виявлена в підмножинах Т-клітин пам'яті з мінливими рівнями експресії. Були ідентифіковані два ліганди, специфічні для PD-1: ліганд білка запрограмованої загибелі 1 (PD-L1, також відомий як B7-H1 або CD274) і PD-L2 (також відомий як B7-DC або CD273). Було показано, що PD-L1 і PD-L2 пригнічують активацію Т-клітин при зв'язуванні з PD-1 як в мишачій, так і в людській системах (Okazaki et al., *Int Immunol.*, 2007; 19: 813–824). Взаємодія PD-1 з його лігандами, PD-L1 і PD-L2, які експресуються на антиген-презентуючих клітинах (APC) і дендритних клітинах (DC), передає негативні регуляторні стимули для пригнічення активованої імунної відповіді Т-клітин. Блокада PD-1 пригнічує цей негативний сигнал і підсилює відповіді Т-клітин.

Численні дослідження показують, що мікросередовище раку маніпулює сигнальним шляхом PD-L1/PD-1 і, що індукція експресії PD-L1 пов'язана з інгібуванням імунних відповідей проти раку, що дозволяє раку прогресувати і метастазувати. Сигнальний шлях PD-L1/PD-1 є основним механізмом ухилення від розпізнавання імунною системою раку з кількох причин. По-перше, і що найбільш важливо, цей шлях бере участь в негативній регуляції імунних відповідей активованих Т-ефекторних клітин, виявлених на периферії. По-друге, PD-L1 активується в мікрооточенні раку, в той час як PD-1 також активується в активованих інфільтруючих пухлину Т-клітинах, таким чином можливо посилюючи порочний цикл інгібування. По-третє, цей шлях тісно залучений як у вроджену, так і адаптивну імунну регуляцію за допомогою двобічної передачі сигналів. Ці фактори роблять комплекс PD-1/PD-L1 центральною точкою, через яку рак може маніпулювати імунними реакціями і сприяти своєму прогресуванню.

CTLA-4 (також відомий як асоційований з Т-лімфоцитами цитотоксичний білок 4, CTLA4, CTLA-4, CD152, кластер диференціювання 152; ALPS5, CD, CELIAC3, GRD4, GSE і IDDM12). CTLA-4 являє собою однопрохідний мембранний білок 1-го типу масою близько 24,6 кДа, який відіграє інгібуючу роль у функції Т-клітин. CTLA-4 був спочатку ідентифікований шляхом диференціального скринінгу бібліотеки кДНК мишачих цитолітичних Т-клітин, див. Brunet et al., A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4, *Nature*. 1987 Jul 16-22;328(6127):267-70. Було показано, що CTLA взаємодіє з лігандами CD80 сімейства b7 (також відомими як кластер диференціювання 80 і B7-1); і CD86 (також відомий як кластер диференціювання 86 або B7-2). Див. Linsley et al., CTLA-4 is a second receptor для the B cell activation antigen B7, *J Exp Med*. 1991 Sep 1;174(3):561-9. Порівняння послідовностей між областю, що кодує ДНК CTLA-4 людини, і областю CD28, виявило значну гомологію між обома послідовностями з найбільшою подібністю між коломембранною і цитоплазматичною областями; відповідно, CTLA-4 бере участь у скасуванні/зниженні активності Т-клітин і протидіє активності CD28. Було показано, що у мишей з дефіцитом CTLA-4 спостерігається масивна лімфопроліферація. Chambers et al., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells, *Immunity*. 1997 Dec;7(6):885-95. Повідомлялося, що блокада CTLA-4 підсилює відповіді Т-клітин як *in vitro*, так і *in vivo*, підсилює індукване аутоімунне захворювання і підвищує протипухлинний імунітет. (См. Luhder, *J. Exp. Med.* 1998; 187:427-432; Walunas et al., *Immunity*. 1994; 1:405-413; Kearney, *J. Immunol.* 1995; 155:1032-1036); Leach, *Science* 1996; 271:1734-1736). Також повідомлялося, що CTLA-4 чинить альтернативний і/або додатковий вплив на початковий характер Т-клітинної імунної відповіді (Chambers, *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9:396-404; Bluestone, *J. Immunol.* 1997; 158:1989-1993; Thompson, *Immunity* 1997; 7:445-450).

Першим інгібітором імунної контрольної точки, який випробуваний в клінічних дослідженнях, був іпіліумаб (Ервой, Bristol-Myers Squibb), мАТ CTLA-4. CTLA-4 належить до суперсімейства рецепторів імуноглобулінів, яке також включає PD-1, BTLA, TIM-3 і V-домений імуноглобуліновий супресор активації Т-клітин (VISTA). мАТ анти-CTLA-4 являє собою потужний інгібітор контрольних точок, який усуває «розрив» як у наївних клітин, так і у клітин, що

піддавалися впливу антигену. Терапія підсилює протипухлинну функцію CD8 + Т-клітин, збільшує відношення CD8+ Т-клітин до Foxp3 + регуляторних Т-клітин та інгібує пригнічуючу функцію Т-регуляторних клітин. Основним недоліком терапії mAT анти-CTLA-4-є генерація аутоімунних токсичних ефектів внаслідок надмірного впливу надлишкової імунної системи на ціль, яка втратила здатність до автономного відключення. Повідомлялося, що у до 25% пацієнтів, які отримували іпілімумаб, розвинулися серйозні побічні ефекти 3-4 ступеня/побічні ефекти аутоімунного типу, включаючи дерматит, ентероколіт, гепатит, ендокринопатію (включаючи гіпофізит, тиреоїдит і адреналіт), артрит, увеїт, нефрит і асептичний менінгіт. На відміну від досвіду застосування анти-CTLA-4, терапія анти-PD-1, мабуть, краще переноситься і викликає відносно більш низьку частоту виникнення побічних ефектів аутоімунного типу.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність PD-1. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність PD-L1 і/або PD-L2. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність CTLA-4. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність CD80 і/або CD86. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність TIGIT. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який інгібує активність KIR. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою агент, який підсилює або стимулює активність активації рецепторів контрольної точки імунної відповіді.

У деяких варіантах здійснення способів, описаних в даному документі, імунотерапевтичний агент являє собою антагоніст PD-1, антагоніст PD-L1, антагоніст PD-L2, антагоніст CTLA-4, антагоніст CD80, антагоніст CD86, антагоніст KIR, антагоніст Tim-3, антагоніст LAG3, антагоніст TIGIT, антагоніст CD20, антагоніст CD96 або антагоніст IDO1.

У деяких варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує PD-1. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке пов'язує PD-1, являє собою пембролізумаб (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), підилізумаб (CT-011; Curetech Ltd.), ніволумаб (ОПДІВО®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) або STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). У деяких варіантах здійснення антитіло, яке пов'язує PD-1, описано в публікації PCT WO 2014/179664, наприклад, антитіло, ідентифіковане як APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 або APE1963 (Anaptysbio), або антитіло, що містить області CDR будь-якого з цих антитіл. В інших варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою злитий білок, який містить позаклітинний домен PD-L1 або PD-L2, наприклад, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). В інших варіантах здійснення антагоніст PD-1 являє собою пептидний інгібітор, наприклад, AUNP-12 (Aurigene).

У деяких варіантах здійснення антагоніст PD-L1 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує PD-L1. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке пов'язує PD-L1, являє собою атезолізумаб (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), авелумаб (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), частина антитіл KD033 або STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). У деяких варіантах здійснення антитіло, яке пов'язує PD-L1, описано в публікації PCT WO 2014/055897, наприклад, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, або Ab-55, або антитіло, яке містить області CDR будь-якого з цих антитіл, вміст яких повністю включено в даний документ за допомогою посилання.

У деяких варіантах здійснення антагоніст CTLA-4 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує CTLA-4. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує CTLA-4, являє собою іпілімумаб (EPBOЙ®, Bristol Myer Squibb) або тремелімумаб (CP-675,206; Pfizer). У деяких варіантах антагоніст CTLA-4 являє собою злитий білок CTLA-4 або розчинний рецептор CTLA-4, наприклад, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

У деяких варіантах здійснення антагоніст LAG3 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує LAG3. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує LAG3, являє собою IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis) і GSK2831781 (GlaxoSmithKline). У деяких варіантах здійснення антагоніст LAG3 містить розчинний рецептор LAG3, наприклад, IMP321 (Prima BioMed).

У деяких варіантах здійснення антагоніст KIR являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує KIR. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує KIR, являє собою лірілумаб (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент, який використовується в комбінаціях, розкритих в даному документі (наприклад, в комбінації зі сполукою Формули I'), являє собою активатор або агоніст костимулюючої молекули. В одному варіанті здійснення

агоніст коstimулюючої молекули вибраний з агоніста (наприклад, агоністичного антитіла або його антигензв'язуючого фрагмента або розчинного злиття) лігандів OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або CD83.

5 У деяких варіантах здійснення агоніст OX40 включає ліганд OX40 або його OX40-зв'язуючу частину. Наприклад, агоністом OX40 може бути MEDI6383 (AstraZeneca). У деяких варіантах здійснення агоніст OX40 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує OX40. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує OX40, являє собою MEDI6469 (AstraZeneca/MedImmune), MEDI0562 (AstraZeneca/MedImmune) або MOXR0916 (RG7888; Genentech). У деяких варіантах здійснення агоніст OX40 являє собою вектор (наприклад, вектор експресії або вірус, як-от аденовірус), здатний експресувати ліганд OX40. У деяких варіантах здійснення вектор, експресуючий OX40, являє собою Delta-24-RGDOX (DNAtrix) або DNX2401 (DNAtrix).

15 У деяких варіантах здійснення агоніст 4-1BB (CD137) являє собою зв'язуючу молекулу, як-от антикалін. У деяких варіантах здійснення антикалін являє собою PRS-343 (Pieris AG). У деяких варіантах здійснення агоніст 4-1BB являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує 4-1BB. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує 4-1BB, являє собою PF-2566 (PF-05082566; Pfizer) або урелумаб (BMS-663513; Bristol Myer Squibb).

20 У деяких варіантах здійснення агоніст CD27 являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує CD27. У деяких варіантах здійснення антитіло, яке зв'язує CD27, являє собою варпліумаб (CDX-1127; Celldex).

25 У деяких варіантах здійснення агоніст GITR включає ліганд GITR або його GITR-зв'язуючу частину. У деяких варіантах здійснення агоніст GITR являє собою антитіло, яке специфічно зв'язує GITR. У деяких варіантах здійснення антитіло, що зв'язується з GITR, являє собою TRX518 (GITR, Inc.), MK-4166 (Merck) або INBRX-110 (Five Prime Therapeutics/Inhixrx).

TIM-3 був ідентифікований як ще один важливий інгібуючий рецептор, що експресується виснаженими CD8 + Т-клітинами. На мишачих моделях раку було показано, що найбільш дисфункціональні інфільтруючі пухлину CD8 + Т-клітини фактично коекспресують PD-1 і TIM-3.

30 LAG-3 являє собою ще один нещодавно ідентифікований інгібуючий рецептор, який обмежує функцію ефекторних Т-клітин і підсилює супресивну активність Т-регуляторних клітин. Нещодавно було виявлено, що PD-1 і LAG-3 широко коекспресуються інфільтруючими пухлину Т-клітинами у мишей, і що комбінована блокада PD-1 і LAG-3 провокує потужні синергетичні протипухлинні імунні відповіді на мишачих моделях раку.

35 Блокада шляху PD-1 може бути комбінована з вакцинами або іншою сполукою антитіл. Формули I' для підвищення терапевтичної ефективності (Hirano, F. et al, Cancer Res., 65(3): 1089-1096 (2005); Li, B. et al, Clin. Cancer Res., 15: 1507-1509 (2009); i Curran, M. A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 107(9):4275-4280 (2010)).

40 У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичні агенти, які застосовуються в композиціях і способах, описаних в даному документі, можуть включати моноклональне антитіло, біспецифічне антитіло, що містить один або більше антигензв'язуючих фрагментів контрольної точки імунної відповіді, триспецифічне антитіло або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, відому в даній області, які специфічно націлені як на PD-1, так і на ліганд PD-L1.

45 PD-1 (також відомий як білок запрограмованої загибелі 1, CD279, PDCD1) є рецептором клітинної поверхні, що відіграє критичну роль в регулюванні балансу між стимулюючими і інгібуючими сигналами в імунній системі і підтриманні периферичної толерантності (Ishida, Y et al. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku et al. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1 є інгібуючим членом суперсімейства імунoglobulinів з гомологією до CD28. Структура PD-1 являє собою одновимірний трансмембранний білок 1-го типу, що складається з одного позаклітинного варіабельного домену імунoglobulinу і цитоплазматичного домену, що містить імунорецепторний мотив на основі тирозину (ITIM) і імунорецепторний мотив перемикавання на основі тирозину (ITSM). Експресія PD-1 індукується на Т-клітинах, В-клітинах, природних клітинах-кілерах (NK) і моноцитах, наприклад, при активації лімфоцитів за допомогою передачі сигналів Т-клітинного рецептора (TCR) або В-клітинного рецептора (BCR) (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 являє собою рецептор для лігандів CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) і PD-L2 (B7-DC, CD273), які являють собою члени сімейства B7, що експресуються на клітинній поверхні (Freeman, Gordon et al. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y et al. 2001 Nat Immunol 2 261). Після захоплення ліганду PD-1 рекрутує фосфатази, як-от SHP-1 і SHP-2, в свої внутрішньоклітинні мотиви тирозину, які згодом дефосфорилують

ефекторні молекули, активовані передачею сигналів TCR або BCR (Chemnitz, J et al. 2004 J Immunol 173 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125). Таким чином, PD-1 передає інгібуючі сигнали T- і B-клітинам тільки тоді, коли він задіяний одночасно з TCR або BCR.

Було продемонстровано, що PD-1 пригнічує реакції ефекторних Т-клітин за допомогою як внутрішніх, так і зовнішніх функціональних механізмів клітини. Інгібуюча передача сигналів через PD-1 викликає стан несприйнятливості в Т-клітинах, в результаті чого клітини не можуть клонально розмножуватися або продукувати оптимальні рівні ефекторних цитокінів. PD-1 може також індукувати апоптоз в Т-клітинах завдяки своїй здатності інгібувати сигнали виживання від коstimуляції, що призводить до зниження експресії ключових антиапоптотичних молекул, як-от Bcl-XL (Kier, Mary E et al. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704). На додаток до цих прямих ефектів нещодавні публікації вказують на те, що PD-1 бере участь у пригніченні ефекторних клітин шляхом стимулювання індукції і підтримання регуляторних Т-клітин (TREG). Наприклад, було показано, що PD-L1, який експресується на дендритних клітинах, діє синергетично з TGF- β , сприяючи індукції CD4⁺ FoxP3⁺ TREG з посиленою супресорною функцією (Francisco, Loise M et al. 2009 J Exp Med 206 3015-3029).

TIM-3 (також відомий як білок 3, що містить домени Т-клітинного імуноглобуліну і муцину, TIM-3, клітинний рецептор 2 вірусу гепатиту А, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3 і CD366) являє собою однопрохідний мембранний білок 1-го типу з масою близько 33,4 кДа, який бере участь в імунних реакціях (Sanchez-Fueyo et al., Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4:1093-1101(2003)).

TIM-3 вибірково експресується на Th1-клітинах і фагоцитуючих клітинах (наприклад, макрофагах і дендритних клітинах). Використання мiPHK або блокуючого антитіла для зниження експресії у людини призводило до збільшення секреції інтерферону γ (IFN- γ) з CD4-позитивних Т-клітин, що передбачає інгібуючу роль TIM-3 в Т-клітинах людини. Аналіз клінічних зразків пацієнтів з аутоімунним захворюванням показав відсутність експресії TIM-3 в CD4-позитивних клітинах. Зокрема, рівень експресії TIM-3 нижче, а секреція IFN- γ вище в клонах Т-клітин, отриманих із спинномозкової рідини пацієнтів з розсіяним склерозом, ніж в клонах, отриманих від нормальних здорових людей (Koguchi K et al., J Exp Med. 203:1413-8. (2006)).

TIM-3 є рецептором для лігандів Galectin-9, який є членом сімейства галектинів, молекули якого повсюдно експресуються на різних типах клітин і який зв'язує β -галактозид; фосфатидилсерін (PtdSer) (DeKryff et al., T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15;184(4):1918-30); білок групи з високою рухливістю 1 (також відомий як HMGB1, HMGB1, HMGB3, SBP-1, HMGB-1 і група з високою рухливістю 1) Chiba et al., Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. 2012 Sep;13(9):832-42); і молекула адгезії клітин, пов'язаних з карциномембріональним антигеном 1 (також відома як CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, молекула клітинної адгезії, пов'язана з карциномембріональним антигеном 1) (Huang et al., CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 2015 Jan 15;517(7534):386-90).

BTLA (також відомий як атенуатор В- і Т-лімфоцитів, пов'язаний з BTLA1, CD272 і В і Т-лімфоцитами) являє собою однопрохідний мембранний білок 1-го типу масою 27,3 кДа, який бере участь в інгібуванні лімфоцитів під час імунної відповіді. BTLA конститутивно експресується як в В, так і в Т клітинах. BTLA взаємодіє з HVEM (медіатором проникнення вірусу герпесу), членом сімейства рецепторів фактора некрозу пухлини (РФНП) (Gonzalez et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116–21). Взаємодія BTLA, що належить до сімейства CD28 суперсімейства імуноглобулінів, і HVEM, коstimулюючого рецептора (РФНП) фактора некрозу пухлини (ФНП), є унікальною в тому сенсі, що вона визначає рівень перехресних перехід між цими двома родинами рецепторів. BTLA містить мембранопроксимальний імунорецепторний інгібуючий мотив на основі тирозину (ITIM) і мембранодистальний мотив перемикання на основі тирозину (ITSM). Руйнування або ITIM, або ITSM анулювало здатність BTLA рекрутувати SHP1 або SHP2, припускаючи, що BTLA рекрутує SHP1 і SHP2 способом, відмінним від PD-1, і обидва тирозинові мотиви необхідні для блокування активації Т-клітин. Цитоплазматичний хвіст BTLA також містить третій консервативний тирозинвмісний мотив всередині цитоплазматичного домену, подібний за послідовністю до сайту рекрутування Grb-2 (YXN). Крім того, фосфорильований пептид, що містить цей N-кінцевий тирозиновий мотив BTLA, може взаємодіяти з GRB2 і субодиницею p85 PI3K in vitro, хоча функціональні ефекти цієї взаємодії залишаються недослідженими in vivo (Gavrieli et al., Biochem. Biophys Res Commun, 2003 312,

1236-43). BTLA є рецептором для лігандів PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; і B7H4.

VISTA (також відомий як V-доменний Ig-супресор активації Т-клітин VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1-альфа, VISTA, C10orf54, відкрита рамка зчитування 54 хромосоми 10, PD-1H і імунорегуляторний рецептор, що містить варіабельний домен) являє собою
5 односторонній мембранний білок 1-го типу з масою близько 33,9 кДа, який бере участь в інгібуванні Т-клітин, диференціюванні ембріональних стовбурових клітин за допомогою інгібування передачі сигналів BMP4 і MMP14-опосередкованої активації MMP2 (Yoon et al., Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science.
10 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA взаємодіє з лігандом VSIG-3 (Wang et al., VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. 2019 Jan;156(1):74-85)

LAG-3 (також відомий як ген активації лімфоцитів-3, активація LAG3, CD223 і активуючий лімфоцити 3) являє собою односторонній мембранний білок 1-го типу з масою близько 57,4 кДа, що бере участь у активації лімфоцитів, який також зв'язується з антигенами HLA класу II.
15 LAG-3 є членом сімейства супергенів імуноглобулінів і експресується на активованих Т-клітинах (Huard et al., 1994, Immunogenetics 39:213), NK cells (Triebel et al., 1990, J. Exp. Med. 171:1393-1405), регуляторних Т-клітинах (Huang et al., 2004, Immunity 21:503-513; Camisaschi et al., 2010, J Immunol. 184:6545-6551; Gagliani et al., 2013, Nat Med 19:739-746) і -плазмоцитоїдних дендритних клітинах (DC) (Workman et al., 2009, J Immunol 182:1885-1891). LAG-3 являє собою
20 мембранний білок, який кодується геном, розташованим на хромосомі 12, і є структурно і генетично зв'язаним з CD4. Подібно до CD4, LAG-3 може взаємодіяти з молекулами МНС класу II на клітинній поверхні (Baixeras et al., 1992, J. Exp. Med. 176:327-337; Huard et al., 1996, Eur. J. Immunol. 26:1180-1186). Передбачається, що пряме зв'язування LAG-3 з МНС класу II відіграє роль в пригніченні антиген-залежної стимуляції CD4+ Т-лімфоцитів (Huard et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24:3216-3221) і також було показано, що блокада LAG-3 оживляє CD8+ лімфоцити як в
25 пухлині, так і в аутоантигені (Gross et al., 2007, J Clin Invest. 117:3383-3392) і вірусних моделях (Blackburn et al., 2009 Nat. Immunol. 10:29-37). Крім того, внутрішньоцитоплазматична область LAG-3 може взаємодіяти з LAP (білок, асоційований з LAG-3), який є молекулою сигнальної трансдукції, що бере участь в пригніченні шляху активації CD3/TCR (Iouzalet et al., 2001, Eur. J. Immunol. 31:2885-2891). Крім того, було показано, що CD4+CD25+ регуляторні Т-клітини (Treg) експресують LAG-3 при активації, що сприяє пригніченню активності Treg-клітин (Huang, C. et al., 2004, Immunity 21:503-513). LAG-3 може також негативно регулювати гомеостаз Т-клітин Treg-клітинами як в Т-клітинно-залежних, так і в незалежних механізмах (Workman, CJ and Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174:688-695).

35 Було показано, що LAG-3 взаємодіє з молекулами МНС класу II (Huard et al., CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. 1995 Sep;25(9):2718-21).

Крім того, відомо, що декілька кіназ є інгібіторами контрольних точок. Наприклад, CHEK-1, CHEK-2 і A2aR.

40 CHEK-1 (також відомий як кіназа CHK 1, CHK1 і кіназа 1 контрольної точки) являє собою серин/треонін-протеїнкіназу з масою близько 54,4 кДа, яка бере участь в опосередкованому контрольній точці блокуванні клітинного циклу і активації репарації ДНК у відповідь на пошкодження ДНК і/або нерипліковану ДНК.

CHEK-2 (також відомий як кіназа CHK2, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 і кіназа 2 контрольної точки) являє собою серин/треонін-протеїнкіназу масою близько 60,9 кДа, задіяну в блокуванні клітинного циклу, опосередковану контрольною точкою, активації репарації ДНК і апоптозі, опосередкованому двухланцюговим розривом.

A2aR (також відомий як рецептор аденозину A2A, ADORA2A, рецептор аденозину A2a, A2aR, ADORA2 і RDC8) являє собою багатопрохідний мембранний рецептор з масою близько
50 44,7 кДа для аденозину та інших лігандів.

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може містити антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент. В рамках цього визначення інгібітори контрольної точки імунної відповіді включають біспецифічні антитіла і зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкції, відомі в даній області. У деяких варіантах здійснення
55 імунотерапевтичні агенти, які містять біспецифічні антитіла, можуть включати біспецифічні антитіла, які є двовалентними і зв'язують або один і той самий епітоп молекули контрольної точки імунної відповіді, два різних епітопи однієї і тієї самої молекули контрольної точки імунної відповіді або різні епітопи двох різних контрольних точок імунної відповіді.

Фахівці в цій галузі можуть реалізувати кілька форматів біспецифічних антитіл, відомих в
60 даній області, для націлювання на один або більше з CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, різних

лігандів B-7, B7H3, B7H4, кінази CHK 1 і CHK2, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 і інші для використання в комбінації, описаної в даному документі.

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може містити зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію.

В одному варіанті здійснення даного винаходу інгібітор контрольної точки в комбінації зі сполукою формули I' використовують для зниження або пригнічення метастазування первинної пухлини або раку в інші місця або утворення, або встановлення наявності метастатичних пухлин або раку в інших місцях, розташованих дистальніше первинної пухлини або раку, тим самим пригнічуючи або зменшуючи рецидив пухлини або раку, або прогресування пухлини або раку.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу запропонована комбінована терапія для лікування раку, що включає сполуку Формули I' і блокаду інгібіторів контрольних точок, які здатні викликати потужні і тривалі імунні відповіді з поліпшеним сприятливим терапевтичним ефектом і токсичністю, що більше піддається контролю.

У наступному варіанті здійснення винаходу запропонована комбінована терапія для лікування раку, що включає сполуку Формули I' і інгібітор контрольної точки імунної відповіді. В одному варіанті здійснення даного винаходу запропоновано спосіб лікування раку і/або запобігання утворенню метастазів шляхом застосування інгібітору контрольної точки, який діє синергетично зі сполукою Формули I'.

У додаткових варіантах здійснення способи за цим винаходом включають одне або більше з наступного: 1) зниження або інгібування росту, проліферації, рухливості або інвазивності пухлинних або ракових клітин, у яких можливий розвиток метастазів або, у яких розвиваються метастази, 2) зниження або інгібування утворення або встановлення метастазів, що виникають в результаті первинної пухлини або раку, в одному або більше інших місцях, локаціях або областях, відмінних від первинної пухлини або раку; 3) зниження або інгібування росту або проліферації метастазів в одному або більше інших місцях, локаціях або областях, відмінних від первинної пухлини або раку після того, як метастаз сформувався або було встановлено його наявність, 4) зниження або інгібування утворення або встановлення додаткових метастазів після того, як метастаз сформувався або було встановлено його наявність, 5) збільшена загальна виживаність, 6) збільшена виживаність без прогресування захворювання або 7) стабілізація захворювання.

В одному варіанті здійснення даного винаходу введення імунотерапевтичного агента в рамках комбінованої терапії зі сполукою Формули I' забезпечує помітне або вимірюване поліпшення стану вказаного суб'єкта, як-от полегшення або ослаблення одного або більше небажаних (фізичних) симптомів або наслідків, пов'язаних з наявністю клітинного проліферативного або клітинного гіперпроліферативного розладу, новоутворення, пухлини або раку, або метастазування, тобто сприятливого терапевтичного ефекту або сприятливого впливу.

Сприятливий терапевтичний ефект або сприятливий вплив - це будь-яке об'єктивне або суб'єктивне, транзиторне, тимчасове або довгострокове поліпшення стану або патології або зменшення появи, тяжкості, тривалості або частоти небажаних симптомів, пов'язаних з або викликаних проліферацією клітин або клітинним гіперпроліферативним розладом, як-от новоутворення, пухлина або рак, або метастазування. Це може привести до поліпшення показника виживання. Задовільна клінічна кінцева точка способу лікування відповідно до цього розкриття досягається, наприклад, коли відбувається поступове або часткове зниження тяжкості, тривалості або частоти однієї або більше асоційованих патологій, небажаних симптомів або ускладнень, або інгібування або реверсія одного або більше фізіологічних, біохімічних або клітинних проявів або характеристик клітинної проліферації або клітинного гіперпроліферативного розладу, як-от новоутворення, пухлина або рак, або метастазування. Отже, сприятливим терапевтичним ефектом або поліпшенням може бути, без обмеження, руйнування проліферуючих клітин-мішеней (наприклад, новоутворення, пухлина або рак, або метастазування) або усунення однієї або декількох, більшості або всіх патологій, небажаних симптомів або ускладнень, пов'язаних з або викликаних клітинною проліферацією або клітинним гіперпроліферативним розладом, як-от новоутворення, пухлина або рак, або метастазування. Однак сприятливий терапевтичний ефект або поліпшення не обов'язково повинні бути лікуванням або повним знищенням всіх проліферуючих клітин-мішеней (наприклад, новоутворення, пухлини або раку або метастазування) або усуненням всіх патологій, небажаних симптомів або ускладнень, пов'язаних з або викликаних клітинною проліферацією або клітинним гіперпроліферативним розладом, як-от новоутворення, пухлина або рак, або метастазування.

Наприклад, часткове руйнування пухлинної або ракової клітинної маси або стабілізація пухлинної або ракової маси, розміру або кількості клітин шляхом інгібування прогресування або погіршення стану пухлини або раку може знизити смертність і збільшити тривалість життя, навіть якщо тільки на кілька днів, тижнів або місяців, навіть якщо частина або маса пухлини або ракова маса, розмір або клітини залишаться колишніми.

Конкретні необмежуючі приклади сприятливого терапевтичного ефекту включають зменшення новоутворення, пухлини або раку, або обсягу метастазування (розміру або клітинної маси) або кількості клітин, інгібування або запобігання збільшенню новоутворення, пухлини або обсягу раку (наприклад, стабілізацію), уповільнення або інгібування новоутворення, прогресування пухлини або раку, погіршення або метастазування, або інгібування новоутворення, проліферації пухлини або раку, зростання або метастазування.

В одному з варіантів здійснення винаходу введення імунотерапевтичного агента в комбінованій терапії зі сполукою Формули I' забезпечує помітне або вимірюване поліпшення або загальну відповідь відповідно до irRC (як отримано з оцінок відповідей в конкретні моменти часу і на підставі пухлинного навантаження), в тому числі одне з наступних: (i) irCR - повне зникнення всіх уражень, незалежно від того, чи піддається воно вимірюванню чи ні, і відсутність нових уражень (підтвердження повторною послідовною оцінкою не менш ніж через 4 тижні з дати першої задокументованої оцінки), (ii) irPR - зниження пухлинного навантаження $\geq 50\%$ щодо вихідного рівня (підтверджено послідовною оцінкою щонайменше через 4 тижні з дати першої задокументованої оцінки).

Необов'язково, будь-який спосіб, описаний в даному документі, може не мати негайного ефекту. Наприклад, лікування може супроводжуватися збільшенням кількості або маси новоутворень, пухлинних або ракових клітин, але з часом може статися можлива стабілізація або зменшення пухлинної маси, розміру пухлини або кількості пухлинних клітин у даного суб'єкта.

Додаткові небажані симптоми і ускладнення, пов'язані з новоутворенням, пухлиною, раком і метастазуванням, які можна інгібувати, зменшити, знизити, відстрочити або запобігти, включають, наприклад, нудоту, відсутність апетиту, млявість, біль і дискомфорт. Таким чином, часткове або повне зменшення або зниження тяжкості, тривалості або частоти небажаних симптомів або ускладнень, пов'язаних або викликаних клітинним гіперпроліферативним розладом, поліпшення якості життя і/або благополуччя суб'єктів, наприклад, підвищення рівня енергії, поліпшення апетиту, психологічне благополуччя - все це конкретні необмежуючі приклади сприятливого терапевтичного ефекту.

Отже, сприятливий терапевтичний ефект або поліпшення може також включати суб'єктивне поліпшення якості життя суб'єкта, який отримує лікування. У додатковому варіанті здійснення спосіб подовжує або збільшує тривалість життя (виживання) суб'єкта. У додатковому варіанті здійснення спосіб покращує якість життя суб'єкта.

В одному варіанті здійснення введення імунотерапевтичного агента в комбінованій терапії зі сполукою Формули I' призводить до клінічно значущого поліпшення одного або більше маркерів статусу захворювання і прогресування, вибраного з одного або більше з таких: (I): загальна виживаність, (ii): виживання без прогресування захворювання, (iii): частота загальної відповіді, (iv): зниження метастатичного захворювання, (v): циркулюючі рівні пухлинних антигенів, як-от вуглеводний антиген, 19.9 (CA19.9) і карциномембріональний антиген (KEA) або інші, залежно від пухлини, (vii) аліментарний статус (маса тіла, апетит, сироватковий альбумін), (viii): контроль болю або застосування анальгетиків, (ix): співвідношення СРБ/альбумін.

Лікування сполукою Формули I' в комбінації з імунотерапевтичним агентом викликає розвиток складнішого імунітету, включаючи не тільки розвиток вродженого імунітету та імунітету типу 1, але й імунорегуляцію, яка більш ефективно відновлює відповідні імунні функції.

У різних ілюстративних способах антитіло-інгібітор контрольних точок (моноклональних або поліклональних, біспецифічне, триспецифічне або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкція), спрямоване на молекулу контрольної точки, що становить інтерес (наприклад, PD-1), може бути секвеноване, а потім полінуклеотидна послідовність може бути клонована у вектор для експресії або розмноження. Послідовність, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, може бути збережена у векторі в клітині-господарі, а потім клітина-господар може бути розмножена і заморожена для застосування в майбутньому. Отримання рекомбінантних моноклональних антитіл в клітинній культурі може бути здійснено шляхом клонування генів антитіл з В-клітин способами, відомими в даній галузі. Див., наприклад, Tiller et al., 2008, J. Immunol. Methods 329, 112; патент США №. 7314622.

У деяких варіантах здійснення способи отримання рекомбінантних антитіл можуть включати стадії культивування клітини-господаря, що містить виділену(i) нуклеїнову(i) кислоту(и), що

кодує(ють) антитіла за цим винаходом. Способи культивування клітини-господаря, що містить виділену(і) нуклеїнову(і) кислоту (и), що кодує(ють) антитіла за цим винаходом, можуть бути виконані різними шляхами залежно від природи антитіла. У деяких варіантах здійснення в разі, коли антитіла за винаходом являють собою повнорозмірні традиційні антитіла, наприклад, варіабельну область важкого ланцюга і варіабельну область легкого ланцюга в умовах, при яких антитіло продукується і може бути виділено.

Як правило, запропоновані нуклеїнові кислоти, які кодують антитіла або їх антигензв'язуючі фрагменти за цим винаходом. Такі полінуклеотиди кодують як варіабельні, так і константні області кожного з важкого і легкого ланцюгів, хоча в даному розкритті також розглядаються інші комбінації. В даному розкритті також розглядаються олігонуклеотидні фрагменти, отримані з розкритих полінуклеотидів і послідовностей нуклеїнових кислот, комплементарних цим полінуклеотидам.

Полінуклеотиди можуть бути в формі РНК, ДНК, кДНК, геномної ДНК, аналогів нуклеїнових кислот і синтетичної ДНК. ДНК може бути дволанцюговою або одностанцюговою і, якщо вона одностанцюгова, це може бути кодуючий (сенсовий) ланцюг або не кодуючий (антисенсовий) ланцюг. Кодуюча послідовність, що кодує поліпептид, може бути ідентична кодуючій послідовності або може бути іншою кодуючою послідовністю, причому ця послідовність в результаті надмірності або вираженості генетичного коду кодує одні і ті самі поліпептиди.

У деяких варіантах здійснення нуклеїнову(і) кислоту(и), що кодує(ють) антитіла за даним винаходом, включають в вектори експресії, які можуть бути позакромосомними або сконструйованими з можливістю інтеграції в геном клітини-господаря, в яку вона введена. Вектори експресії можуть містити будь-яку кількість відповідних регуляторних послідовностей (включаючи, але не обмежуючись ними, послідовності контролю транскрипції і трансляції, промотори, сайти зв'язування рибосом, енансери, джерела реплікації тощо) або інші компоненти (гени відбору тощо), всі з яких функціонально пов'язані, як добре відомо в даній області. У деяких випадках використовують дві нуклеїнові кислоти, і кожна поміщається в інший вектор експресії (наприклад, важкий ланцюг в перший вектор експресії, легкий ланцюг в другий вектор експресії) або, альтернативно, вони можуть бути поміщені в один і той же вектор експресії. Фахівцям в даній області буде зрозуміло, що конструкція вектора(ів) експресії, включаючи вибір регуляторних послідовностей, може залежати від таких факторів, як вибір клітини-господаря, необхідний рівень експресії білка тощо.

Як правило, нуклеїнові кислоти і/або експресію можна вводити у відповідну клітину-господаря для створення рекомбінантної клітини-господаря, використовуючи будь-який спосіб, що підходить для вибраної клітини-господаря (наприклад, трансформацію, трансфекцію, електропорацію, інфекцію), таким чином, щоб молекула(и) нуклеїнової кислоти були функціонально пов'язані з одним або більше елементами контролю експресії (наприклад, в векторі, в конструкції, створеній процесами в клітині, інтегрованій в геном клітини-господаря). Отримана рекомбінантна клітина-господар може підтримуватися в умовах, що підходять для експресії (наприклад, в присутності індуктора, у відповідній тварині, яка не є людиною, у відповідних культуральних середовищах, доповнених відповідними солями, факторами росту, антибіотиками, харчовими добавками тощо), внаслідок чого кодується поліпептид(и). У деяких випадках важкі ланцюги продукуються в одній клітині, а легкі ланцюги - в іншій.

Клітинні лінії ссавців, доступні в якості господарів для експресії, відомі в даній області і включають безліч імутилізованих клітинних ліній, доступних з Американської колекції типових культур (ATCC), Манассас, Вірджинія, США, включаючи, але не обмежуючись ними, клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), клітини HEK 293, клітини NSO, клітини HeLa, клітини нирки новонародженого хом'яка (BHK), клітини нирки мавпи (COS), клітини гепатоцелюлярної карциноми людини (наприклад, Hep G2) і низку інших клітинних ліній. Клітини, що не належать до ссавців, включаючи, але не обмежуючись ними, бактерії, дріжджі, комах і рослини також можна використовувати для експресії рекомбінантних антитіл. У деяких варіантах здійснення антитіла можна продукувати у трансгенних тварин, як-от корови або курчата.

Зразкові і ілюстративні рекомбінантні способи молекулярної біології, експресії, очищення та скринінгу антитіл описані, наприклад, в *Antibody Engineering*, edited by Kontermann & Dubel, Springer, Heidelberg, 2001 and 2010 Hayhurst & Georgiou, 2001, Curr. Opin. Chem. Biol. 5:683-689; Maynard & Georgiou, 2000, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2:339-76; and Morrison, S. (1985) Science 229:1202, вміст яких повністю включений в даний документ за допомогою посилання.

У різних варіантах здійснення полінуклеотидна послідовність, що кодує вибрані варіабельні важкі і легкі ланцюги, може використовуватися для генетичної маніпуляції з метою гуманізації антитіла або для поліпшення афінності або інших характеристик антитіла. Антитіла також можуть бути адаптовані для використання, наприклад, у собак, кішок, приматів, коней і великої

рогої худоби.

У деяких варіантах здійснення повністю людські антитіла можуть бути отримані з використанням комерційно доступних мишей, які були сконструйовані для експресії специфічних білків імуноглобуліну людини. Трансгенні тварини, які призначені для отримання більш бажаної (наприклад, повністю людського антитіла) або більш стійкої імунної відповіді, також можуть бути використані для отримання гуманізованих або людських антитіл. Прикладами такої технології є Xenomouse™ від Abgenix, Inc. (Фрімонт, Каліфорнія) і HuMAb-Mouse® і TC Mouse™ від Medarex, Inc. (Прінстон, Нью-Джерсі).

Антитіла модулятора контрольної точки імунної відповіді за цим винаходом можуть бути отримані рекомбінантним шляхом, спочатку шляхом виділення антитіл і клітин, що продукують антитіла, від тварин-господарів з отриманням послідовності гена і використання послідовності гена для рекомбінантної експресії антитіла в клітинах-господарях (наприклад, клітинах CHO). Інший спосіб, який можна використовувати, полягає в експресії послідовності антитіл в рослинах (наприклад, тютюні) або в дріжджових клітинах (наприклад, *Pichia pastoris* або *Saccharomyces cerevisiae*). Були розкриті способи експресії антитіл рекомбінантним методом в рослинах або дріжджах. Див., наприклад, Peeters, et al. Vaccine 19:2756, 2001; Lonberg, N. and D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995; and Horwitz, A. H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8678-8682; вміст яких в повному обсязі включено в даний документ за допомогою посилання. Способи отримання похідних антитіл, наприклад домену, одного ланцюга тощо, відомі в даній області.

Імуноаналіз і методи сортування за допомогою проточної цитометрії, як-от сортування флуоресцентно-активованих клітин (FACS), також можуть бути використані для виділення антитіл, специфічних для молекул контрольних точок.

У деяких варіантах здійснення поліпептид містить послідовність, що кодує варіабельні області важкого ланцюга і/або легкого ланцюга антитіла-інгібітора контрольних точок або його антигензв'язуючого фрагмента за даним винаходом. Послідовність, що кодує антитіло або його антигензв'язуючий фрагмент, може бути збережена у векторі в клітині-господарі, а потім клітина-господар може бути розмножена і заморожена для застосування в майбутньому. Вектори (включаючи вектори експресії) і клітини-господарі додатково описані в цьому документі.

Розкриття включає афінно зрілі антитіла модулятора контрольної точки. Наприклад, афінно зрілі антитіла можуть бути отримані за допомогою процедур, відомих в цій області Marks et al., 1992, Bio/Technology, 10:779-783; Barbas et al., 1994, Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813. Один спосіб, яким можна охарактеризувати CDR антитіла і/або змінити (наприклад поліпшити) афінність зв'язування поліпептиду, такого як антитіло, називається «мутагенез сканування бібліотек». Ілюстративний спосіб забезпечення афінно зрілих антитіл і антигензв'язуючих фрагментів може включати заміну одного або більше амінокислотних положень в CDR двома або більше (такими як 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20) амінокислотами з використанням відомих в даній галузі методів, генерується бібліотека клонів, кожен з яких складається з двох або більше членів (якщо дві або більше амінокислот замінені в кожній позиції). Як правило, бібліотека також включає клон, що містить нативну (незаміщену) амінокислоту. Невелику кількість клонів, наприклад, близько 20-80 клонів (залежно від складності бібліотеки) з кожної бібліотеки піддають скринінгу на афінність зв'язування з цільовим поліпептидом (або іншою мішенню зв'язування), і ідентифікують кандидати з підвищеною, однаковою, зниженою зв'язуваністю або її відсутністю. Способи визначення афінності зв'язування добре відомі в даній області. Афінність зв'язування може бути визначена з використанням, наприклад, аналізу поверхневого плазмонного резонансу Biacore™, який виявляє відмінності в афінності зв'язування приблизно в 2 рази або більше, біодатчиків Kipexa®, сцинтиляційного аналізу зближення, ІФА, імуноаналізу ORIGIN®, гасіння флуоресценції, перенесення флуоресценції і/або дріжджового дисплея. Афінність зв'язування також може бути перевірена з використанням відповідного біоаналізу. Biacore™ особливо корисний, коли вихідне антитіло вже зв'язується з відносно високою афінністю, наприклад, KD близько 10 нМ або нижче. Потім бібліотека клонів може бути рекомбінантно введена в селекційну конструкцію з використанням будь-якого способу, відомого в даній галузі для селекції, включаючи фаговий дисплей, дріжджовий дисплей і рибосомний дисплей.

Антитіла також можуть бути модифіковані, наприклад, у варіабельних доменах важких і/або легких ланцюгів, наприклад, для зміни властивості зв'язування антитіла. Зміни у варіабельній області можуть призвести до зміни афінності зв'язування і/або специфічності. У деяких варіантах здійснення в домені CDR проводять не більше від однієї до п'яти консервативних амінокислотних заміни. В інших варіантах здійснення в домені CDR проводять не більше від однієї до трьох консервативних амінокислотних заміни. Наприклад, мутація може бути виконана в одній або більше областях CDR, щоб збільшити або зменшити KD антитіла, спрямованого на

молекулу контрольної точки, збільшити або зменшити коп або змінити специфічність зв'язування антитіла. Методи сайт-спрямованого мутагенезу добре відомі в даній області. Див., наприклад, Sambrook et al. і Ausubel et al.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку Формули I' за цим розкриттям, будуть містити ефективну кількість сполуки Формули I', імунотерапевтичного агента і/або обох, як правило диспергованих у фармацевтично прийнятному носії. Фраза «фармацевтично або фармакологічно прийнятний» стосується молекулярних речовин і композицій, які не викликають небажану, алергічну або іншу несприятливу реакцію при введенні тварині, як-от, наприклад, людині, залежно від ситуації. Процес отримання фармацевтичної композиції, яка містить сполуку Формули I', буде відомий фахівцям в даній області в світлі цього відкриття, приклад якого описаний в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990. Крім того, слід розуміти, що для введення тваринам (наприклад, людині) препарати повинні відповідати стандартам стерильності, пірогенності, загальної безпеки і чистоти. Конкретним прикладом фармакологічно прийнятного носія для комбінованих композицій, що містять сполуку Формули I' в суміші з імунотерапевтичним агентом, як описано в даному документі, є боратний буфер або стерильний фізіологічний розчин (0,9% NaCl).

Композиції імунотерапевтичного агента, наприклад антитіла-модулятора контрольної точки імунної відповіді, що використовується відповідно до цього винаходу, можуть бути приготовлені для зберігання шляхом змішування антитіла, що має бажану ступінь чистоти, з необов'язковими фармацевтично прийнятними носіями, наповнювачами або стабілізаторами, як детально описано і проілюстровано в Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. [1980] у формі ліофілізованих композицій або водних розчинів і/або суспензій. Прийнятні носії, наповнювачі, буферні речовини або стабілізатори є нетоксичними для реципієнтів в застосовуваних дозах і концентраціях і включають прийнятні водні та/або неводні наповнювачі, які можна застосовувати в фармацевтичних композиціях даного опису, наприклад воду, етанол, поліолі (як-от гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо) і їх прийнятні суміші, рослинні олії, як-от оливкова олія, і ін'єкційні органічні естери, як-от етилолеат. Належну текучість можна підтримувати, наприклад, шляхом використання речовин для покриття, таких як лецитин, шляхом підтримки необхідного розміру частинок у разі дисперсії і шляхом використання поверхнево-активних речовин, буферних речовин, таких як фосфат, цитрат і інші органічні кислоти. Антиоксиданти можуть включати, наприклад, (1) водорозчинні антиоксиданти, як-от аскорбінова кислота, цистеїну гідрохлорид, натрію бісульфат, натрію метабісульфіт, натрію сульфід тощо; (2) олієрозчинні антиоксиданти, як-от аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (ВНА), бутильований гідрокситолуен (ВНТ), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол тощо і (3) хелатуючі іони металів засоби, як-от лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА), сорбіт, винна кислота, фосфорна кислота тощо; консерванти (як-от октадецилдіметилбензиламонію хлорид; гексаметонію хлорид; бензалконію хлорид; бензетонію хлорид; фенол, бутиловий або бензиловий спирт; алкілпарабени, як-от метил або етилпарабен; пірокатехін; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол і м-крезол); низька молекулярна маса (менше близько 10 залишків). Інші приклади фармацевтично прийнятних наповнювачів можуть включати поліпептиди; білки, як-от сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, як-от полівінілпіролідон; амінокислоти, як-от гліцин, глутамін, аспарагін, гістидин, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди та інші вуглеводи, які включають глюкозу, манозу або декстрини; хелатуючі засоби, як-от ЕДТА; цукри, як-от сахароза, маніт, трегалоза або сорбіт; солеутворюючі противоіони, як-от натрій, комплекси іонів металів (наприклад, Zn-білкові комплекси) і/або неіонні поверхнево-активні речовини, як-от TWEEN™, PLURONICS™ або поліетиленгліколь (ПЕГ).

В одному ілюстративному варіанті здійснення винаходу фармацевтичні композиції необов'язково можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні субстанції, необхідні для забезпечення майже фізіологічних умов, як-от коригуючі рН, буферизуючі і регулюючі тонічність засоби, наприклад натрію ацетат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлорид і натрію лактат. У деяких варіантах антитіла-інгібітори контрольних точок або їх антигензв'язуючі фрагменти даного опису готують в композиціях і можуть ліофілізувати перед застосуванням відповідно до відомих з рівня техніки методик ліофілізації і розчинення, в належному наповнювачі для зберігання і розчинення. В одному прикладі фармацевтична композиція містить одне або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язуючий фрагмент, композиція складена у вигляді стерильного розчину, що не містить консервантів, одного або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язуючого фрагмента для внутрішньовенного або підшкірного введення. Даний склад можна поставляти у вигляді, або попередньо наповненої ручки для одноразового введення, у вигляді попередньо наповненого

скляного шприца, що, наприклад містить близько 1 мл, або у вигляді флакона для одноразового застосування в медичній установі. Переважно фармацевтична композиція, що містить антитіло-інгібітор контрольних точок або його антигензв'язуючий фрагмент, є прозорою і безбарвною з рН близько 6,9-5,0, переважно з рН близько 6,5-5,0 і навіть більш переважно з рН в діапазоні від близько 6,0 до близько 5,0. У різних варіантах здійснення винаходу композиції, що містять фармацевтичні композиції, при розчиненні і введенні суб'єкту можуть містити від близько 500 мг до близько 10 мг, або від близько 400 мг до близько 20 мг, або від близько 300 мг до близько 30 мг або від близько 200 мг до близько 50 мг антитіла-інгібітора контрольних точок або його антигензв'язуючого фрагмента на мл розчину. Приклади наповнювачів для ін'єкцій або інфузії можуть включати маніт, моногідрат лимонної кислоти, двоосновний дигідрат натрію фосфат, моноосновний дигідрат натрію фосфат, полісорбат 80, натрію хлорид, натрію цитрат і воду для парентерального введення, наприклад, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньоочередовинного або підшкірного введення.

В іншому прикладі варіанта здійснення один або кілька імунотерапевтичних агентів або їх антигензв'язуючий фрагмент складені для внутрішньовенного або підшкірного введення у вигляді стерильного водного розчину, що містить 1-75 мг/мл, або більш переважно близько 5-60 мг/мл, або ще більш переважно близько 10-50 мг/мл, або навіть ще більш переважно близько 10-40 мг/мл антитіла з ацетатом натрію, полісорбатом 80 і хлоридом натрію з рН в діапазоні від близько 5 до 6. Переважно композиція для внутрішньовенного або підшкірного введення являє собою стерильний водний розчин, що містить 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 або 50 мг/мл імунотерапевтичного агента, наприклад, антитіла-інгібітору контрольних точок імунної відповіді або його антигензв'язуючого фрагмента з 20 мМ ацетатом натрію, 0,2 мг/мл полісорбату 80 і 140 мМ хлориду натрію при рН 5,5. Додатково розчин, що містить антитіло-інгібітор контрольних точок або його антигензв'язуючий фрагмент, може містити, серед багатьох інших сполук, гістидин, маніт, сахарозу, трегалозу, гліцин, поліетиленгліколь, ЕДТА, метіонін і будь-яку їх комбінацію, і багато інших сполук, відомих у відповідній області.

В одному варіанті здійснення винаходу фармацевтична композиція даного опису містить наступні компоненти: 5-500 мг імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента за даним винаходом, 10 мМ гістидину, 5% сахарози і 0,01% полісорбату 80 при рН 5,8 зі сполукою Формули I' або без неї. Дана композиція може пропонуватися у вигляді порошку. При розчиненні порошку в повному обсязі композиція зберігає той самий склад. В альтернативному варіанті порошок може бути відновлений в половинному об'ємі, і в цьому випадку композиція містить 10-500 мг імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента згідно з цим описом, 20 мМ гістидину, 10% сахарози і 0,02% полісорбату 80 при рН 5,8.

В одному варіанті здійснення частину дози вводять внутрішньовенним болюсним вливанням, а залишок - інфузією композиції імунотерапевтичного агента. Наприклад, внутрішньовенна ін'єкція імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента може бути введена у вигляді болюсного вливання в дозі від близько 0,001 до близько 200 мг/кг, наприклад, від близько 0,001 мг/кг до близько 100 мг/кг, або від близько 0,001 мг/кг до близько 50 мг/кг, або від близько 0,001 мг/кг до близько 10 мг/кг, а інша частина дози антитіла може бути введена шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Попередньо задану дозу імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента можна вводити, наприклад, протягом періоду часу від однієї години до двох годин або п'яти годин.

У додатковому варіанті здійснення частину дози вводять шляхом підшкірної ін'єкції і/або інфузії у вигляді болюсного вливання, а іншу частину вводять шляхом інфузії композиції імунотерапевтичного агента. У деяких прикладах дозувань композицію імунотерапевтичного агента можна вводити внутрішньовенно або підшкірно в діапазоні доз від близько 0,001 до близько 200 мг/кг, наприклад від близько 0,001 до близько 100 мг/кг, або від близько 0,001 до близько 50 мг/кг, або від близько 0,001 до близько 10 мг/кг внутрішньовенної ін'єкції імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента. У деяких варіантах здійснення дозу можуть вводити у вигляді болюсного вливання, а решту дозу антитіла можуть вводити підшкірною або шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Попередньо задану дозу імунотерапевтичного агента або його антигензв'язуючого фрагмента можна вводити, наприклад, протягом періоду часу від однієї години до двох годин або п'яти годин.

Композиція, описана в даному документі, може містити більше одної активної сполуки, якщо це необхідно для лікування за конкретними показаннями, переважно сполуки зі взаємодоповнюючими активностями, що не чинять небажаної дії одна на одну. Наприклад, може знадобитися надання одного або більше імунотерапевтичних агентів з іншою специфічністю. Альтернативно або додатково композиція може містити протизапальний засіб,

хіміотерапевтичний засіб, цитотоксичний засіб, цитокін, інгібуючий ріст клітин засіб і/або низькомолекулярний антагоніст. Такі молекули присутні в передбаченій винаходом комбінації в кількостях, які ефективні для передбачуваного застосування.

Композиції, призначені для введення *in vivo*, повинні бути стерильними або практично стерильними. Ця умова легко досягається проведенням фільтрації через мембрани для стерильної фільтрації.

У різних варіантах здійснення винаходу ілюстративні склади фармацевтичних композицій, описаних в даному документі, можна готувати використовуючи способи, загальновідомі в даній області отримання фармацевтичних композицій. В цілому, такі способи приготування можуть включати стадію приведення активного інгредієнта в сполуку з носієм або одним або більше іншими допоміжними інгредієнтами, а потім, при необхідності, упаковку продукту в необхідну однодозову або багатодозову одиницю дозування.

У деяких варіантах здійснення композиція, що містить сполуку Формули I', може бути також доставлена у везикулі, а імунотерапевтичний агент може бути доставлений в тій самій ліпосомній композиції або в окремій композиції, яка сумісна з ліпосомною композицією, яка містить сполуку Формули I'. У деяких ілюстративних прикладах ліпосома, що містить одну або кілька ліпосомних поверхневих фрагментів, наприклад, поліетиленгліколь, антитіла та їх фрагменти, які націлені на бажаний поверхневий пухлинний антиген, рецептор, фактор росту, глікопротеїн, гліколіпід або неоантиген, які вибірково транспортуються в конкретні клітини або органи, тим самим посилюючи цільову доставку лікарського препарату.

В іншому варіанті здійснення сполуку Формули I' може бути доставлена у везикулі, зокрема в ліпосомі (див. Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; див. загалом там же).

У ще одному варіанті здійснення сполуку Формули I' або композицію, що містить комбінацію, або композицію, що містить імунотерапевтичний засіб, можуть доставляти в системі з контрольованим вивільненням. В одному варіанті здійснення може використовуватися насос (див. Langer, *вище*; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В іншому варіанті здійснення контрольоване вивільнення сполуку Формули I' може містити полімерні матеріали для забезпечення уповільненого, проміжного, пульсуючого або альтернативного вивільнення (див. MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); див. також Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351(1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989)). Можуть бути використані інші системи з контрольованим вивільненням, розглянуті в огляді (Science 249:1527-1533 (1990)).

Оптимальну концентрацію активного(их) інгредієнта(ів) у вибраному середовищі можна визначати емпірично, відповідно до добре відомих кваліфікованому фахівцю процедур, і вона буде залежати від необхідної первинної фармацевтичної композиції і прийнятого способу використання.

В даному описі також запропонована фармацевтична упаковка або набір, що містять один або більше контейнерів, наповнених одним або більше інгредієнтами фармацевтичних композицій даного опису, які, як мінімум будуть містити сполуку Формули I' і одне або більше антитіл-інгібіторів контрольних точок або їх антигензв'язуючий фрагмент, як описано в даному документі. В інших варіантах здійснення винаходу набір може містити один або більше додаткових контейнерів, що надають фармацевтично прийнятний наповнювач, наприклад розчинник. В одному варіанті здійснення набір може містити щонайменше один контейнер, причому контейнер може містити сполуку Формули I', антитіло-інгібітор контрольних точок або його антигензв'язуючий фрагмент за цим винаходом. Набір також може містити низку інструкцій для приготування і введення суб'єкту, що потребує цього, кінцевої фармацевтичної композиції для лікування опосередкованого молекулою контрольної точки захворювання або розладу.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу імунотерапевтичний агент являє собою популяцію імунних клітин, яку можна вводити в комбінації зі сполукою Формули I' для лікування суб'єкта, що має рак. У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент являє собою популяцію імунних клітин, як-от лейкоцити (ядромісні лейкоцити), що включають (наприклад, експресують) рецептор, який зв'язується з антигеном, що становить інтерес. Лейкоцитом за цим винаходом може бути, наприклад, нейтрофіл, еозинофіл, базофіл, лімфоцит або моноцит. У деяких варіантах здійснення лейкоцит являє собою лімфоцит. Приклади лімфоцитів включають

Т-клітини, В-клітини, природні клітини-кілери (NK) або NKT-клітини. У деяких варіантах здійснення Т-клітина являє собою CD4+ Th-клітину (Т-хелпер), CD8 + цитотоксичну Т-клітину, γδТ-клітину або регуляторну (супресорну) Т-клітину. У деяких варіантах здійснення імунна клітина являє собою дендритну клітину.

Імунні клітини за цим винаходом в деяких варіантах здійснення генетично сконструйовані з можливістю експресії антигензв'язуючого рецептора. Клітина вважається «сконструйованою», якщо вона містить сконструйовану (екзогенну) нуклеїнову кислоту. Сконструйовані нуклеїнові кислоти за цим винаходом можуть бути введені в клітину будь-яким відомим (наприклад, звичайним) способом. Наприклад, сконструйована нуклеїнова кислота може бути введена в клітину шляхом електропорації (див., наприклад, Heiser W. C. *Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology*. TM. 2000; 130: 117-134), введення хімічної речовини (наприклад, фосфату або ліпиду кальцію), трансфекції (див., наприклад, Lewis W. H., et al., *Somatic Cell Genet.* 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., et al., *Mol Cell Biol.* 1987 August; 7(8): 2745-2752), злиття з бактеріальними протопластами, що містять рекомбінантні плазмідні (див., наприклад, Schaffner W. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980 April; 77(4): 2163-7), мікроін'єкції очищеної ДНК безпосередньо в ядро клітини (див., наприклад, Capecchi M. R. *Cell.* 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88), або трансдукції ретровірусу.

У деяких аспектах цього опису запропонований підхід «адоптивних клітин», який включає виділення імунних клітин (наприклад, Т-клітин) від суб'єкта з раком, генетичну інженерію імунних клітин (наприклад, для експресії антигензв'язуючого рецептора, як-от химерний антигенний рецептор), експансію клітин *ex vivo*, а потім повторне введення імунних клітин суб'єкту. Цей спосіб призводить до більшої кількості сконструйованих імунних клітин у суб'єкта в порівнянні з тим, що може бути досягнуто за допомогою звичайних способів доставки генів і вакцинації. У деяких варіантах здійснення імунні клітини виділяють від суб'єкта, проводять їх експансію *ex vivo* без генетичної модифікації, а потім повторно вводять суб'єкту.

Імунні клітини за цим винаходом містять рецептори, які зв'язуються з антигенами, як-от антиген, який кодується екзогенно доставленою нуклеїновою кислотою, як запропоновано в даному документі. У деяких варіантах здійснення лейкоцит модифікований (наприклад, генетично модифікований) для експресії рецептора, який зв'язується з антигеном. У деяких варіантах здійснення рецептор може являти собою природний антигенний рецептор (що зазвичай експресується на імунній клітині), рекомбінантний антигенний рецептор (що зазвичай не експресується на імунній клітині) або химерний антигенний рецептор (CAR). Природні і рекомбінантні антигенні рецептори, що охоплюються даним описом, включають рецептори Т-клітин, рецептори В-клітин, рецептори NK-клітин, рецептори NKT-клітин і рецептори дендритних клітин. Термін «химерний антигенний рецептор» стосується рецептора штучних імунних клітин, сконструйованого із можливістю розпізнавання і зв'язування антигену, що експресується пухлинними клітинами. Як правило, CAR призначений для Т-клітин і являє собою химеру сигнального домену комплексу Т-клітинних рецепторів (TcR) і домену, що розпізнає антиген (наприклад, одноланцюгового фрагмента (scFv) антитіла) (Enblad et al., *Human Gene Therapy.* 2015; 26 (8):498-505), вміст якого повністю включено в цей документ шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язуючий рецептор являє собою химерний антигенний рецептор (CAR). Т-клітина, яка експресувала CAR, називається «Т-клітиною CAR». Рецептор CAR-клітин в деяких варіантах здійснення містить сигнальний домен комплексу Т-клітинних рецепторів (TcR) і домен, що розпізнає антиген (наприклад, одноланцюгового фрагмента (scFv) антитіла) (Enblad et al., *Human Gene Therapy.* 2015; 26 (8):498-505), опис якого повністю включено в цей документ шляхом посилання.

Існує чотири покоління CAR, кожне з яких містить різні компоненти. CAR першого покоління приєднують отриманий з антитіл scFv до внутрішньоклітинного сигнального домену CD3zeta (дзета або z) Т-клітинного рецептора через шарнірний і трансмембранний домени. CAR другого покоління включають додатковий домен, наприклад, CD28, 4-1BB (41BB) або ICOS, для подачі коstimулюючого сигналу. CAR третього покоління містять два коstimулюючих домени, злиті з CD3-дзета-ланцюгом TcR. Коstimулюючі домени третього покоління можуть включати, наприклад, комбінацію CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS або OX40. CAR в деяких варіантах здійснення містять ектодомени (наприклад, CD3), зазвичай отриманий з одноланцюгового варіабельного фрагмента (scFv), шарнірний, трансмембранний домен і ендодомени з одним (першого покоління), двома (другого покоління) або трьома (третього покоління) сигнальними доменами, отриманими з CD3Z і/або коstimулюючих молекул (Maude et al., *Blood.* 2015; 125(26):4017-4023; Kakarla and Gottschalk, *Cancer J.* 2014; 20(2):151-155), опис якого повністю включено в цей документ шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор (CAR) являє собою Т-клітину,

перенаправлену на універсальне знищення цитокінів (TRUCK), також відому як CAR четвертого покоління. TRUCK являють собою Т-клітини з перенаправленням CAR, що використовуються в якості носіїв для продукування і вивільнення трансгенного цитокіну, який накопичується в тканині-мішені, наприклад в тканині пухлини-мішені. Трансгенний цитокін вивільняється після залучення CAR в мішень. Клітини TRUCK можуть депонувати різні терапевтичні цитокіни в мішені. Це може призвести до терапевтичних концентрацій в цільовому місці і можливості уникнути системної токсичності.

CAR, як правило, відрізняються за своїми функціональними властивостями. Сигнальний домен CD3zeta Т-клітинного рецептора, в разі задіяння, буде активувати і індукувати проліферацію Т-клітин, але може призвести до анергії (відсутність реакції захисних механізмів організму, що призводить до прямої індукції толерантності периферичних лімфоцитів). Лімфоцити вважаються анергічними, коли вони не відповідають на певний антиген. Додавання коstimуляторного домену в CAR другого покоління поліпшило реплікативну здатність і стійкість модифікованих Т-клітин. Подібні протипухлинні ефекти спостерігаються *in vitro* з CAR CD28 або 4-1BB, але доклінічні дослідження *in vivo* свідчать про те, що CAR 4-1BB можуть викликати перевищуючу проліферацію і/або стійкість. Клінічні випробування показують, що обидва ці CAR другого покоління здатні індукувати істотну проліферацію Т-клітин *in vivo*, але CAR, що містять коstimулюючий домен 4-1BB, мабуть, мають більш тривалу стійкість. CAR третього покоління об'єднують декілька сигнальних доменів (коstimулюючих) для посилення активності. CAR четвертого покоління додатково модифікують конститутивною або індукційною експресійною касетою для трансгенного цитокіну, який вивільняється Т-клітиною CAR для модуляції Т-клітинної відповіді. Див., наприклад, Enblad et al., Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154; опис яких включений в цей документ у повному обсязі шляхом посилання.

У деяких варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент являє собою химерний антигенний рецептор (CAR) першого покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR третього покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR другого покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR третього покоління. У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор являє собою CAR четвертого покоління або Т-клітину, перенаправлену для універсального знищення цитокінів (TRUCK).

У деяких варіантах здійснення химерний антигенний рецептор (CAR) містить позаклітинний домен, що містить антигензв'язуючий домен, трансмембранний домен і цитоплазматичний домен. У деяких варіантах здійснення CAR є повністю людським. У деяких варіантах антигензв'язуючий домен CAR є специфічним для одного або декількох антигенів. У деяких варіантах здійснення «спейсерний» домен або «шарнірний» домен розташований між позаклітинним доменом (що містить антигензв'язуючий домен) і трансмембранним доменом CAR, або між цитоплазматичним доменом і трансмембранним доменом CAR. «Спейсерний домен» стосується будь-якого олігопептиду або поліпептиду, який функціонує для зв'язування трансмембранного домену з позаклітинним доменом і/або цитоплазматичним доменом в поліпептидному ланцюзі. «Шарнірний домен» стосується будь-якого олігопептиду або поліпептиду, який функціонує для забезпечення гнучкості CAR або його доменів або для запобігання стеричній перешкоді CAR або його доменів. У деяких варіантах здійснення спейсерний домен або шарнірний домен можуть містити до 300 амінокислот (наприклад, від 10 до 100 амінокислот або від 5 до 20 амінокислот). У деяких варіантах здійснення один або більше спейсерних доменів можуть бути включені в інші області CAR.

У деяких варіантах здійснення CAR за цим винаходом містить антигензв'язуючий домен, як-от одноланцюговий Fv (scFv), специфічний для пухлинного антигену. Вибір домену зв'язування залежить від типу та кількості ліганд, які визначають поверхню клітини-мішені. Наприклад, антигензв'язуючий домен може бути вибраний для розпізнавання ліганду, який виступає в якості маркера клітинної поверхні на клітинах-мішенях, зв'язаних з конкретним хворобливим станом, як-от рак або аутоімунне захворювання. Таким чином, приклади маркерів клітинної поверхні, які можуть виступати в якості лігандів для антигензв'язуючого домену в CAR за цим винаходом, включають маркери, зв'язані з раковими клітинами і/або іншими формами уражених клітин. У деяких варіантах здійснення CAR конструюють з можливістю націлювання на пухлинний антиген, який становить інтерес, шляхом конструювання бажаного антигензв'язуючого домену, який специфічно зв'язується з антигеном на пухлинній клітині, що кодується сконструйованою нуклеїновою кислотою, як запропоновано в даному документі.

Антигензв'язуючий домен (наприклад, scFv), який «специфічно зв'язується» з мішенню або епітопом, є терміном, зрозумілим в цій області техніки, і способи визначення такого

специфічного зв'язування також відомі в даній області. Кажуть, що молекула проявляє «специфічне зв'язування», якщо вона реагує або асоціюється частіше, швидше, з більшою тривалістю і/або з більшою афінністю з конкретним антигеном-мішенню, ніж з альтернативними мішеннями. Антигензв'язуючий домен (наприклад, scFv) який специфічно зв'язується з першим антигеном-мішенню, може специфічно зв'язуватися або не зв'язуватися з другим антигеном-мішенню. Зокрема, термін «специфічне зв'язування» необов'язково включає (хоча може включати) виключне зв'язування.

У деяких варіантах здійснення імунні клітини, які експресують CAR, генетично модифіковані для розпізнавання безлічі мішеней або антигенів, що дозволяє розпізнавати унікальні патерни експресії мішені або антигену на пухлинних клітинах. Приклади CAR, які можуть зв'язувати кілька цілей, включають: «CAR з розділеним сигналом», які обмежують повну активацію імунних клітин пухлинами, експресуючими багато антигенів; «тандемні CAR» (TanCAR), які містять ектодомени, що мають два scFv; і «універсальні ектодоменні CAR», які включають авідин або специфічний для флуоресцеїну ізотіоціанат (FITC) scFv для розпізнавання пухлинних клітин, які були інкубовані з міченими моноклональними антитілами (mAb).

CAR вважається «біспецифічним», якщо він розпізнає два різних антигени (має два окремих домени розпізнавання антигену). У деяких варіантах здійснення біспецифічний CAR складається з двох окремих доменів розпізнавання антигену, присутніх в тандемі на одному трансгенному рецепторі (що називається TanCAR; див., наприклад, Grada Z et al. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2013; 2:e105, повністю включений в цей документ шляхом посилання). Таким чином, способи в деяких варіантах здійснення включають доставку до пухлини комбінації, яка містить сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент, причому імунотерапевтичний агент являє собою сконструйовану нуклеїнову кислоту, що кодує антиген, або доставку до пухлини сконструйованої нуклеїнової кислоти, що викликає експресію аутоантигена і доставку до пухлини імунної клітини, що експресує біспецифічний CAR, який зв'язується з двома антигенами, один з яких кодується сконструйованою нуклеїновою кислотою.

У деяких варіантах здійснення CAR є антигенспецифічним інгібуючим CAR (iCAR), який можна використовувати, наприклад, для запобігання позапухлинній токсичності (Fedorov, VD et al. *Sci. Transl. Med* опубліковано в Інтернеті 11 грудня 2013 року, повністю включено в цей документ шляхом посилання). iCAR містять антигенспецифічний інгібуючий рецептор, наприклад, для блокування неспецифічної імуносупресії, яка може бути результатом додаткової експресії пухлини-мішені. iCAR можуть базуватися, наприклад, на інгібуючих молекулах CTLA-4 або PD-1. В деяких варіантах здійснення ці iCAR блокують Т-клітинні відповіді від Т-клітин, активованих або їх ендogenous Т-клітинним рецептором, або активуючим CAR. У деяких варіантах здійснення цей інгібуючий ефект є тимчасовим.

У деяких варіантах здійснення CAR можуть бути використані для адоптивного перенесення клітин, при цьому імунні клітини видалюють у суб'єкта і модифікують в такий спосіб, що вони експресують рецептори, специфічні для антигена, наприклад пухлинноспецифічного антигена. Модифіковані імунні клітини, які потім можуть розпізнавати і вбивати ракові клітини, повторно вводяться суб'єкту (Pule et al., *Cytotherapy*. 2003; 5(3): 211-226; Maude et al., *Blood*. 2015; 125(26): 4017-4023, кожен з яких включений в цей документ у повному обсязі шляхом посилання).

Відповідно до інших аспектів винаходу, антигенний компонент пухлини у вакцині за винаходом являє собою будь-який природний або синтетичний асоційований з пухлиною білок або пептид або комбінацію асоційованих з пухлиною білків і/або пептидів або глікопротеїнів або глікопептидів. У ще інших аспектах антигенний компонент може бути специфічним для пацієнта або загальним для багатьох або більшості пацієнтів з конкретним типом раку. Відповідно до одного аспекту антигенний компонент складається з клітинного лізату, отриманого з пухлинної тканини, видаленої у пацієнта, що проходить лікування. В іншому аспекті лізат може бути сконструйований або синтезований із екзосом, отриманих з пухлинної тканини. У ще одному аспекті антигенний компонент складається з клітинного лізату, отриманого з пухлинної тканини, виділеної у одного або декількох неспоріднених індивідуумів або з ліній пухлинних клітин.

У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент включає одну або більше протиракових вакцин для застосування в комбінації з сполукою Формули I'. Асоційований з пухлиною антигенний компонент вакцини може бути виготовлений будь-яким з безлічі добре відомих способів. Для окремих білкових компонентів антигенний білок виділяють з пухлинної тканини або лінії пухлинних клітин стандартними хроматографічними методами, як-от вискоефективна рідинна хроматографія або афінна хроматографія, або, як альтернативний варіант, його синтезують за допомогою стандартної технології рекомбінантної ДНК у відповідній системі експресії, як-от кишкова паличка, дріжджі або рослини. Асоційований з пухлиною

антигенний білок потім очищають з системи експресії стандартними хроматографічними методами. У разі пептидних антигенних компонентів їх зазвичай отримують стандартним автоматичним синтезом. Білки і пептиди можуть бути модифіковані шляхом додавання амінокислот, ліпідів і інших агентів для поліпшення їх включення в систему доставки вакцини (як-от мультіламелярна ліпосома). Для асоційованого з пухлиною антигенного компонента, отриманого з власної пухлини пацієнта, або пухлин від інших індивідумів або клітинних ліній, пухлинну тканину або суспензію окремих клітин, отриману з пухлинної тканини, зазвичай гомогенізують у відповідному буфері. Гомогенат також можна фракціонувати, наприклад, центрифугуванням, для виділення конкретних клітинних компонентів, як-от клітинні мембрани або розчинний матеріал. Матеріал пухлини може бути використаний безпосередньо або антигени, асоційовані з пухлиною, можуть бути екстраговані для включення в вакцину з використанням буфера, що містить низьку концентрацію відповідного агента, як-от детергент. Прикладом відповідного детергенту для екстракції антигенних білків з пухлинної тканини, пухлинних клітин і мембран пухлинних клітин є диіптанойлфосфатиділхолін. Екзосоми, отримані з пухлинної тканини або пухлинних клітин, як аутологічні, так і гетерологічні для пацієнта, можна використовувати в якості антигенного компонента для включення в вакцину або в якості вихідного матеріалу для екстракції асоційованих з пухлиною антигенів.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу протиракова вакцина включає щонайменше один асоційований з пухлиною антиген, щонайменше один імуностимулятор і необов'язково, щонайменше один імунотерапевтичний агент на основі клітин, в деяких варіантах здійснення імуностимулюючий компонент в протираковій вакцині за винаходом являє собою будь-який модифікатор біологічної відповіді (BRM), що має здатність підвищувати ефективність терапевтичної протиракової вакцини щодо індукції гуморальної і клітинної імунної відповіді проти ракових клітин у пацієнта. Відповідно до одного аспекту імуностимулятор являє собою цитокін або комбінацію цитокінів. Приклади таких цитокінів включають інтерферони, як-от IFN-гамма, інтерлейкіни, як-от IL-2, IL-15 і IL-23, колонієстимулюючі чинники, як-от М-КСФ і ГМ-КСФ, і фактор некрозу пухлини. Відповідно до іншого аспекту імуностимулюючий компонент розкритої протиракової вакцини включає один або більше імуностимулюючих агентів ад'ювантного типу, як-от агоністи Toll-подібного рецептора APC або костимулюючі білки/мембранні білки клітинної адгезії з імуностимулюючими цитокінами або без них. Приклади агоністів Toll-подібного рецептора включають ліпід А і CpG і костимулюючі/адгезійні білки, як-от CD80, CD86 і ICAM-1.

У деяких варіантах здійснення імуностимулятор вибраний з групи, що складається з IFN-гамма (IFN- γ), IL-2, IL-15, IL-23, М-CSF, GM-CSF, фактора некрозу пухлини, ліпиду А, CpG, CD80, CD86 і ICAM-1 або їх комбінації. Згідно з іншими аспектами клітинний імунотерапевтичний агент вибирають з групи, що складається з дендритних клітин, інфільтруючих пухлину Т-лімфоцитів, модифікованих рецептором химерного антигену Т-ефекторних клітин, спрямованих на тип пухлини пацієнта, В-лімфоцити, природні клітини-кілери, клітини кісткового мозку і будь-які інші клітини імунної системи пацієнта або їх комбінації. В одному аспекті імуностимулятор протиракової вакцини включає один або більше цитокінів, як-от інтерлейкін 2 (IL-2), ГМ-КСФ, М-КСФ і інтерферон-гамма (IFN- γ), один або більше агоністів Toll-подібних рецепторів і/або ад'юванти, як-от монофосфорилліпід А, ліпід А, ліпідний кон'югат мураміддипептиду (MDP) і дволанцюгової РНК, або один або більше костимулюючих мембранних білків і/або білків клітинної адгезії, як-от CD80, CD86 і ICAM-1, або будь-яку комбінацію перерахованого вище. В одному аспекті протиракова вакцина включає імуностимулятор, який являє собою цитокін, вибраний з групи, що складається з інтерлейкіну 2 (IL-2), ГМ-КСФ, М-КСФ і інтерферону-гамма (IFN- γ). В іншому аспекті протиракова вакцина включає імуностимулятор, який являє собою агоніст і/або ад'ювант Toll-подібного рецептора, вибраний з групи, що складається з монофосфорилліпиду А, ліпиду А і ліпідного кон'югату мураміддипептиду (MDP) і дволанцюгової РНК. У ще одному аспекті протиракова вакцина включає імуностимулятор, який являє собою костимулюючий мембранний білок і/або білок клітинної адгезії, вибраний з групи, що складається з CD80, CD86 і ICAM-1.

У різних варіантах здійснення імунотерапевтичний агент може включати протиракову вакцину, причому протиракова вакцина включає будь-який пухлинний антиген, який може бути потенційно використаний для конструювання злитого білка за винаходом і, зокрема, наступне:

(а) антигени раку яєчка, включаючи поліпептиди сімейств NY-ESO-1, SSX2, SCP1, а також RAGE, BAGE, GAGE і MAGE, наприклад, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 і MAGE-12, які можна використовувати, наприклад, для лікування меланоми, пухлин легень, голови і шиї, НМРЛ, пухлин молочної залози, шлунково-кишкового тракту і сечового міхура; (б) мутовані антигени, включаючи p53, асоційовані з різними солідними пухлинами, наприклад, колоректальним раком, раком легень, голови і шиї; p21/Ras,

асоційований, наприклад, з меланою, раком підшлункової залози і колоректальним раком; CDK4, асоційований, наприклад, з меланою; MUM1, асоційований, наприклад, з меланою; caspase-8, асоційований, наприклад, з раком голови і шиї; CIA 0205, асоційований, наприклад, з раком сечового міхура; HLA-A2-R1701, бета-катенин, пов'язаний, наприклад, з меланою;

5 TCR, асоційований, наприклад, з Т-клітинною неходжкінською лімфою; BCR-abl, асоційований, наприклад, з хронічним мієлогенним лейкозом; тріозофосфатізомераза; KIA 0205; CDC-27 і LDLR-FUT; (с) антигени, які надекспресуються, в тому числі Галектин 4, пов'язаний, наприклад, з колоректальним раком; Галектин 9, асоційований, наприклад, з хворобою Ходжкіна; протеїназу 3, асоційовану, наприклад, з хронічним мієлогенним лейкозом; WT 1,

10 асоційований, наприклад, з різними видами лейкозів; карбоангідразу, асоційовану, наприклад, з раком нирки; альдолазу А, асоційовану, наприклад, з раком легень; PRAME, асоційований, наприклад, з меланою; HER-2/неу, асоційований, наприклад, з раком молочної залози, товстої кишки, легень і яєчника; мамаглобін, альфа-фетопротейн, асоційовані, наприклад, з гепатомою; KSA, асоційований, наприклад, з колоректальним раком; гастрин, асоційований,

15 наприклад, з раком підшлункової залози і шлунка; каталітичний білок теломери, MUC-1, асоційований, наприклад, з раком молочної залози і яєчників; G-250, асоційований, наприклад, з нирково-клітинним раком; p53, асоційований, наприклад, з раком молочної залози, товстої кишки; і карциноембріональний антиген, асоційований, наприклад, з раком молочної залози, раком легень та видами раку шлунково-кишкового тракту, як-от колоректальний рак; (d) загальні

20 антигени, включаючи антигени диференціювання меланоми і меланоцитів, як-от MART-1/Melan A; gp100; MC1R; рецептор меланоцитостимулюючого гормону; тирозинази; пов'язаний з тирозиназою білок 1/TRP1 і пов'язаний з тирозиназою білок 2/TRP2, асоційований, наприклад, з меланою; (е) антигени, асоційовані з передміхурової залозою, включаючи PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, асоційовані, наприклад, з раком передміхурової залози; (f) імуноглобулінові ідіотипи, асоційовані з мієломою і В-клітинними лімфомами. У певних

25 варіантах здійснення один або більше TAA можуть бути вибрані з антигенів p15, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, вірусу Епштейна-Барра, EBNA, антигенів вірусу папіломи людини (ВПЛ), включаючи антигени E6 і E7, антигенів вірусу гепатиту В і С, антигенів Т-клітинного лімфотропного вірусу людини, TSP-180, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, p16, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791

30 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (білок, що зв'язує Mac-2/білок, асоційований з циклофіліном С), TAAL6, TAG72, TLP, TPS або будь-яких їх комбінацій.

35 У деяких варіантах здійснення протиракові вакцини за цим винаходом для застосування в комбінації зі сполукою Формули I' можуть включати пухлинний антиген, що містить всю амінокислотну послідовність, її частину або специфічні імуногенні епітопи одного з наступних білків людини: TCTN1 (SEQ ID NO. 1; ідентифікатор гена: ENSG00000204852), TCTN2 (SEQ ID NO. 2; ідентифікатор гена: ENSG00000168778), TCTN3 (SEQ ID NO. 3; ідентифікатор гена: ENSG00000119977), HIGD2A (SEQ ID NO. 4; ідентифікатор гена: ENSG00000146066), HIGD2B (SEQ ID NO. 5; ідентифікатор гена: ENSG00000175202), C4ORF32 (SEQ ID NO. 6; ідентифікатор гена: ENSG00000174749), FAM62A (E-SYT1, SEQ ID NO. 7; ідентифікатор гена: ENSG00000139641), COLEC11 (SEQ ID NO. 8; ідентифікатор гена: ENSG00000118004), FSTL5 (SEQ ID NO. 9; ідентифікатор гена: ENSG00000168843), FAM82A2 (SEQ ID NO. 10; ідентифікатор гена: ENSG00000137824), SCARA5 (SEQ ID NO. 11; ідентифікатор гена: ENSG00000168079), VSTM1 (SEQ ID NO. 12; ідентифікатор гена: ENSG00000189068), RNF5 (SEQ ID NO. 13; ідентифікатор гена: ENSG00000183574), UNQ6126 (SEQ ID NO. 14; ідентифікатор гена: gi|169216088), DPY19L3 (SEQ ID NO. 15; ідентифікатор гена: ENSG00000178904), SLC39A10 (SEQ ID NO. 16; ідентифікатор гена: ENSG00000196950),

50 GPR107 (SEQ ID NO. 17; ідентифікатор гена: ENSG00000148358), COL20A1 (SEQ ID NO. 18; ідентифікатор гена: ENSG00000101203), GLT25D2 (SEQ ID NO. 19; ідентифікатор гена: ENSG00000198756), SYTL3 (SEQ ID NO. 20; ідентифікатор гена: ENSG00000164674), DENND1B (SEQ ID NO. 21; ідентифікатор гена: ENSG00000162701), C6orf98 (SEQ ID NO. 22; ідентифікатор гена: EG: 387079), FAM69B (SEQ ID NO. 23; ідентифікатор гена: ENSG00000165716), EMID1 (SEQ ID NO. 24; ідентифікатор гена: OTTHUMG00000030824), KLRG2 (SEQ ID NO. 25; ідентифікатор гена: ENSG00000188883), ERMP1 (SEQ ID NO. 26; ідентифікатор гена: ENSG00000099219), VMO1 (SEQ ID NO. 27; ідентифікатор гена: ENSG00000182853), C9orf46 (SEQ ID NO. 28; ідентифікатор гена: ENSG00000107020), F1137107 (SEQ ID NO. 29; ідентифікатор гена: ENSG00000177990), YIPF2 (SEQ ID NO. 30; ідентифікатор гена: ENSG00000130733), TRYX3 (SEQ ID NO. 31; PRSS58, ENSG00000258223.2), C14orf135 (SEQ ID

60

NO. 32; ідентифікатор гена: ENSG00000126773), ANGPTL7 (SEQ ID NO. 33; ідентифікатор гена: ENSG00000171819), TPCN2 (SEQ ID NO. 34; ідентифікатор гена: ENSG00000162341), C18orf19 (SEQ ID NO. 35; ідентифікатор гена: ENSG00000177150), OLFML1 (SEQ ID NO. 36; ідентифікатор гена: ENSG00000183801), LYPD4 (SEQ ID NO. 37; ідентифікатор гена: ENSG00000101203), MEGF8 (SEQ ID NO. 38; ідентифікатор гена: ENSG00000105429), F1142986 (SEQ ID NO. 39; ідентифікатор гена: ENSG00000196460), SLC46A1 (SEQ ID NO. 40; ідентифікатор гена: ENSG00000076351), FAM180A (SEQ ID NO. 41; ідентифікатор гена: ENSG00000189320), CRISP-3 (SEQ ID NO. 42; ідентифікатор гена: ENSG00000096006) або їхні комбінації. Ці пухлинні антигени розкриті в WO2010/086162, WO2010/086163, WO2011/051278, WO2011/051276, WO2011/051277, WO2011/051280, WO2011/051271, WO2011/135068, WO2014/198919, вміст яких включено в цей документ шляхом посилання в усій своїй повноті.

У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент може включати мРНК, здатну кодувати будь-який один або більше з вищезазначених ракових антигенів, які використовуються для синтезу протиракової вакцини. У деяких ілюстративних варіантах здійснення протиракова вакцина на основі мРНК може мати одну або більше з таких властивостей: а) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, перемежується сайтами, чутливими до розщеплення; б) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, зв'язана одна з одною без лінкеру; в) мРНК, що кодує кожен раковий антиген, зв'язана одна з одною нуклеотидним лінкером; г) кожен раковий антиген містить 20–40 амінокислот і включає центрально розташовану мутацію SNP; е) щонайменше 40% ракових антигенів мають найвищу афінність до молекул МНС класу I від суб'єкта; ф) щонайменше 40% ракових антигенів мають найвищу афінність до молекул МНС класу II від суб'єкта; г) щонайменше 40% ракових антигенів мають передбачену афінність зв'язування IC₅₀ > 500 нМ для HLA-A, HLA-B і/або DRB1; h) мРНК кодує від 1 до 15 ракових антигенів; i) 10-60% ракових антигенів мають афінність зв'язування з МНС класу I, і 10-60% ракових антигенів мають афінність зв'язування з МНС класу II; і/або j) мРНК, що кодує ракові антигени, розташована так, що ракові антигени упорядковуються для мінімізації псевдоепітопів.

У різних варіантах здійснення комбінація, яка містить сполуку Формули I' і імунотерапевтичний агент протиракової вакцини, як описано в цьому документі, може бути використана для прояву імунної відповіді у суб'єкта проти ракового антигену. Спосіб включає введення суб'єкту РНК-вакцини, що містить щонайменше один РНК-полінуклеотид, що має відкриту рамку читування, що кодує щонайменше один антигенний поліпептид або його імуногенний фрагмент, таким чином індукуючи у суб'єкта імунну відповідь, специфічну до антигенного поліпептиду або його імуногенного фрагменту в поєднанні з введенням сполуки Формули I' або в тій же композиції, або в окремій композиції, що вводиться в один і той же час або послідовно дозованою, при цьому титр анти-антигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта підвищується після вакцинації щодо анти-антигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційною протираковою вакциною. «Анти-антигенне поліпептидне антитіло» являє собою сироваткове антитіло, яке специфічно зв'язується з антигенними поліпептидом.

Профілактично ефективна доза являє собою терапевтично ефективну дозу, яка запобігає прогресуванню раку на клінічно прийнятному рівні. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективною дозою є доза, вказана в інструкції із застосування вакцини. У контексті даного документа традиційна вакцина стосується вакцини, відмінної від мРНК-вакцин за винаходом. Наприклад, традиційна вакцина включає, але не обмежується ними, вакцини з живими мікроорганізмами, вакцини з убитими мікроорганізмами, субодичні вакцини, вакцини з білковим антигеном, ДНК-вакцини тощо. В ілюстративних варіантах здійснення традиційна вакцина являє собою вакцину, яка отримала схвалення регуляторних органів та/або зареєстрована національним регуляторним органом з контролю за лікарськими препаратами, наприклад, Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) або Європейським агентством з лікарських засобів (EMA).

У деяких варіантах здійснення титр антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта підвищується від 1 log до 10 log після вакцинації щодо титру антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційною протираковою вакциною. У деяких варіантах здійснення титр антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта підвищується на 1 log після вакцинації щодо титру антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційною протираковою вакциною. У деяких варіантах здійснення титр антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта підвищується на 2 log після вакцинації щодо титру антиантигенного поліпептидного антитіла у суб'єкта, вакцинованого профілактично ефективною дозою традиційною протираковою вакциною.

В аспектах винаходу запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид, причому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення господареві *in vivo*, який надає титр антитіла, що перевершує критерій серозахисту для першого антигена для прийнятного відсотка суб'єктів, які є людьми. У деяких варіантах здійснення титр антитіл, що продукується мРНК-вакцинами за винаходом, являє собою титр нейтралізуючих антитіл. У деяких варіантах титр нейтралізуючого антитіла є більшим, ніж у білкової вакцини. В інших варіантах здійснення титр нейтралізуючого антитіла, що продукується мРНК-вакцинами за винаходом, є більшим, ніж у ад'ювантної білкової вакцини. У ще інших варіантах здійснення титр нейтралізуючих антитіл, що продукується мРНК-вакцинами за винаходом, становить 1000–10 000, 1200–10 000, 1400–10 000, 1500–10 000, 1000–5000, 1000–4000, 1800–10 000, 2000–10 000, 2000–5000, 2000–3000, 2000–4000, 3000–5000, 3000–4000 або 2000–2500. Титр нейтралізації зазвичай виражають як найбільше розведення сироватки, необхідне для досягнення 50% зниження кількості бляшок.

У бажаних аспектах РНК-вакцинні імунотерапевтичні агенти за цим винаходом (наприклад, мРНК-вакцини) продукують профілактично і/або терапевтично ефективні рівні, концентрації та/або титри антиген-специфічних антитіл в крові або сироватці вакцинованого суб'єкта. Згідно з визначенням, наведеним в даному документі, термін «титр антитіл» стосується кількості антиген-специфічного антитіла, що продукується у суб'єкта, наприклад у людини. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл виражається як зворотна величина найбільшого розведення (в серійному розведенні), яке все ще дає позитивний результат. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл визначають або вимірюють за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл визначають або вимірюють за допомогою аналізу нейтралізації, наприклад, за допомогою аналізу мікронейтралізації. У певних аспектах вимірювання титру антитіл виражають у вигляді співвідношення, такого як 1:40, 1:100 тощо.

В ілюстративних варіантах здійснення винаходу ефективна вакцина дає титр антитіл більш 1:40, більше 1:100, більше 1:400, більше 1:1000, більше 1:2000, більше 1:3000, більше 1:4000, більше 1:500, більше 1:6000, більше 1:7500, більше 1:10 000. В ілюстративних варіантах здійснення титр антитіл продукується або досягається через 10 днів після вакцинації, через 20 днів після вакцинації, через 30 днів після вакцинації, через 40 днів після вакцинації або через 50 або більше днів після вакцинації. В ілюстративних варіантах здійснення титр отримують або досягають після одноразового введення вакцини суб'єкту. В інших варіантах здійснення титр отримують або досягають після декількох доз, наприклад, після першої і другої дози (наприклад, бустерної дози). В ілюстративних аспектах винаходу антиген-специфічні антитіла вимірюються в одиницях г/мл або в одиницях МО/л (міжнародних одиниць на літр) або мМО/мл (мільйон міжнародних одиниць на мл). В ілюстративних варіантах здійснення винаходу ефективна вакцина дає > 0,5 мкг/мл, > 0,1 мкг/мл, > 0,2 мкг/мл, > 0,35 мкг/мл, > 0,5 мкг/мл, > 1 мкг/мл, > 2 мкг/мл, > 5 мкг/мл або > 10 мкг/мл. В ілюстративних варіантах здійснення винаходу ефективна вакцина дає > 10 мМО/мл, > 20 мМО/мл, > 50 мМО/мл, > 100 мМО/мл, > 200 мМО/мл, > 500 мМО/мл або > 1000 мМО/мл. В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрація антитіл виробляється або досягається через 10 днів після вакцинації, через 20 днів після вакцинації, через 30 днів після вакцинації, через 40 днів після вакцинації або через 50 або більше днів після вакцинації. В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрація виробляється або досягається після одноразового введення вакцини суб'єкту. В інших варіантах здійснення рівень або концентрація виробляється або досягається після декількох доз, наприклад, після першої і другої дози (наприклад, бустерної дози). В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрацію визначають або вимірюють за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). В ілюстративних варіантах здійснення рівень або концентрацію визначають або вимірюють за допомогою аналізу нейтралізації, наприклад, за допомогою аналізу мікронейтралізації. Також запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення господареві *in vivo* для отримання більш тривалого титру антитіла, ніж титр антитіл, викликаний мРНК-вакциною, що має стабілізуючий елемент, або що містить ад'ювант і кодує перший антигенний поліпептид. У деяких варіантах здійснення РНК-полінуклеотид складений для отримання нейтралізуючих антитіл протягом одного тижня після одноразового введення. У деяких варіантах здійснення ад'ювант вибраний з катіонного пептиду і імуностимулюючої нуклеїнової кислоти. У деяких варіантах катіонний пептид являє собою протамін.

Імунотерапевтичні агенти, які містять вакцину на основі нуклеїнової кислоти, що містить один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що містить щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не має модифікацію нуклеотиду, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому полінуклеотид РНК присутній в композиції для введення господареві *in vivo*, так що рівень експресії антигену в господаря значно перевищує рівень експресії антигену, що продукується вакциною мРНК, що має стабілізуючий елемент, або що містить ад'ювант і кодує перший антигенний поліпептид.

В інших аспектах запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що містить щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не має модифікацію нуклеотиду, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому вакцина має щонайменше в 10 разів менше полінуклеотиду РНК, ніж потрібно для немодифікованої вакцини мРНК для отримання еквівалентного титру антитіл. У деяких варіантах здійснення полінуклеотид РНК присутній в дозуванні 25-100 мкг.

В аспектах винаходу також запропонована одиниця застосування вакцини, яка містить від 10 мкг до 400 мкг одного або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що містить щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не має модифікацію нуклеотиду, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач, складений для доставки людині. У деяких варіантах здійснення вакцина додатково містить катіонну ліпідну наночастинку.

В аспектах винаходу запропоновані способи створення, підтримання або відновлення антигенної пам'яті пухлини у індивідуума або популяції індивідуумів, що включають введення зазначеному індивідууму або популяції антигенної вакцини на основі нуклеїнової кислоти для посилення пам'яті, що містить (а) щонайменше один полінуклеотид РНК, вказаний полінуклеотид містить щонайменше одну хімічну модифікацію або необов'язково не має модифікацію нуклеотиду і дві або більше оптимізованих за кодоном відкритих рамок зчитування, зазначені відкриті рамки зчитування, які кодують набір еталонних антигенних поліпептидів, і (b) необов'язково фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. У деяких варіантах здійснення вакцину вводять індивідууму шляхом, вибраним з групи, що складається з внутрішньом'язового введення, внутрішньошкірного введення і підшкірного введення. У деяких варіантах здійснення стадія введення включає введення в контакт м'язової тканини суб'єкта з пристроєм, придатним для ін'єкції композиції. У деяких варіантах здійснення стадія введення включає введення в контакт м'язової тканини суб'єкта з пристроєм, придатним для ін'єкції композиції в комбінації з електропорацією.

В аспектах винаходу запропоновані способи вакцинації суб'єкта, що включають введення суб'єкту одноразової дози від 25 мкг/кг до 400 мкг/кг вакцини нуклеїнової кислоти, що містить один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид в ефективній кількості для вакцинації суб'єкта.

В інших аспектах запропоновані вакцини на основі нуклеїнових кислот, що містять один або більше полінуклеотидів РНК, що мають відкриту рамку зчитування, що містить щонайменше одну хімічну модифікацію, відкриту рамку зчитування, що кодує перший антигенний поліпептид або конкатемерний поліпептид, причому вакцина має щонайменше в 10 разів менше полінуклеотиду РНК, ніж потрібно для немодифікованої вакцини мРНК для отримання еквівалентного титру антитіл. У деяких варіантах здійснення полінуклеотид РНК присутній в дозуванні 25-100 мкг.

У деяких варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент може містити одну або кілька інтерферуючих РНК, які можна вводити в комбінації з сполукою Формули I'. У контексті цього документа термін «РНК-інтерферуючий агент», визначений як будь-який агент, який перешкоджає або інгібує експресію гена-мішені біомаркера за рахунок РНК-інтерференції (РНКі). Такі РНК-інтерферуючі агенти включають, але не обмежуються ними, молекули нуклеїнової кислоти, включаючи молекули РНК, які гомологічні цільовому гену біомаркера за цим винаходом або його фрагменту, малу інтерферуючу РНК (міРНК) і невеликі молекули, які інтерферують з або інгібують експресію нуклеїнової кислоти цільового біомаркера за допомогою РНК-інтерференції (РНКі). Мала інтерферуюча РНК «(міРНК)» визначена як агент, який функціонує для інгібування експресії нуклеїнової кислоти цільового біомаркера, наприклад, РНКі. МіРНК може бути хімічно синтезована, може бути отримана шляхом транскрипції *in vitro* або може бути отримана в клітині-господарі. В одному варіанті здійснення міРНК являє собою

молекулу дволанцюгової РНК (дцРНК) довжиною від близько 15 до близько 40 нуклеотидів, переважно від близько 15 до близько 28 нуклеотидів і більш переважно від близько 19 до близько 25 нуклеотидів і більш переважно близько 19, 20 21 або 22 нуклеотиди і може містити 3' і/або 5' виступ по кожному ланцюзі довжиною близько 0, 1, 2, 3, 4 або 5 нуклеотидів. Довжина виступу є незалежною в двох ланцюгах, тобто довжина виступу на одному ланцюзі не залежить від довжини виступу на другому ланцюзі. Переважно міРНК здатна стимулювати РНК-інтерференцію шляхом деградації або специфічного посттранскрипційного генного сайленсингу (PTGS) цільової матричної РНК (мРНК).

Антисенсовий олігонуклеотид може мати довжину, наприклад, близько 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 або 50 або більше нуклеотидів. Антисенсова нуклеїнова кислота може бути сконструйована з використанням реакцій хімічного синтезу і ферментативного лігування з використанням процедур, відомих в цій області. Наприклад, антисенсова нуклеїнова кислота (наприклад, антисенсовий олігонуклеотид) може бути синтезована хімічним шляхом з використанням природних нуклеотидів або різних модифікованих нуклеотидів, призначених для підвищення біологічної стабільності молекул або для підвищення фізичної стабільності дуплекса, утвореного між антисенсовою і сенсовою нуклеїновими кислотами, наприклад, можуть бути використані похідні фосфортіоату і замінені акридином нуклеотиди. Приклади модифікованих нуклеотидів, які можна використовувати для створення антисенсової нуклеїнової кислоти, включають 5-фторурацил, 5-бром урацил, 5-хлорурацил, 5-йодурацил, гіпоксантин, ксантин, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксигідроксиметил)урацил, 5-карбоксиметиламінометил-2-тіоуридин, 5-карбоксиметиламінометилурацил, дигідроурацил, бета-D-галактозилкеозин, інозин, N6-ізопентеніладенін, 1-метилгуанін, 1-метилінозин, 2,2-диметилгуанін, 2-метиладенін, 2-метилгуанін, 3-метилцитозин, 5-метилцитозин, N6-аденін, 7-метилгуанін, 5-метиламінометилурацил, 5-метоксиамінометил-2-тіоурацил, бета-D-манозилкеозин, 5'-метоксикарбоксиметилурацил, 5-метоксиурацил, 2-метилтіо-N6-ізопентеніладенін, урацил-5-оксиоцтову кислоту (v), вибутоксозин, псевдоурацил, кеозин, 2-тіоцитозин, 5-метил-2-тіоурацил, 2-тіоурацил, 4-тіоурацил, 5-метилурацил, метиловий етер урацил-5-оксиоцтової кислоти, урацил-5-оксиоцтову кислоту (v), 5-метил-2-тіоурацил, 3-(3-аміно-3-N-2-карбоксипропіл)урацил, (аср3)w і 2,6-діамінопурин. В альтернативному варіанті, антисенсова нуклеїнова кислота може бути отримана біологічним шляхом з використанням вектора експресії, в який нуклеїнова кислота була субклонована в антисенсовій орієнтації (тобто РНК, транскрибована зі вставленої нуклеїнової кислоти, матиме антисенсову орієнтацію для цільової нуклеїнової кислоти, що становить інтерес і описана далі в наступному підрозділі).

Молекули антисенсової нуклеїнової кислоти за цим винаходом зазвичай вводять суб'єкту або генерують *in situ* таким чином, що вони гібридизуються або зв'язуються з клітинною мРНК і/або геномною ДНК, що кодує поліпептид, що відповідає обраному маркеру за цим винаходом, щоб тим самим інгібувати експресію маркера, наприклад, шляхом інгібування транскрипції і/або трансляції. Гібридизація може здійснюватися за допомогою звичайної нуклеотидної комплементарності з утворенням стабільного дуплекса або, наприклад, в разі антисенсової молекули нуклеїнової кислоти, яка зв'язується з ДНК-дуплексами, за допомогою специфічних взаємодій у великій борозенці подвійної спіралі. Приклади шляху введення антисенсових молекул нуклеїнової кислоти за цим винаходом включають пряму ін'єкцію в ділянку тканини або інфузію антисенсової нуклеїнової кислоти в рідину організму, пов'язану з кров'ю або кістковим мозком. В альтернативному варіанті, антисенсові молекули нуклеїнової кислоти можуть бути модифіковані для націлювання на вибрані клітини і потім вводитися системно. Наприклад, для системного введення антисенсові молекули можуть бути модифіковані таким чином, щоб вони специфічно зв'язувалися з рецепторами або антигенами, які експресуються на вибраній клітинній поверхні, наприклад, шляхом зв'язування антисенсових молекул нуклеїнової кислоти з пептидами або антитілами, які зв'язуються з рецепторами або антигенами клітинної поверхні. Молекули антисенсової нуклеїнової кислоти також можуть бути доставлені в клітини з використанням описаних в цьому документі векторів. Для досягнення достатніх внутрішньоклітинних концентрацій антисенсових молекул переважними є векторні конструкції, в яких антисенсова молекула нуклеїнової кислоти знаходиться під контролем сильного промотора pol II або pol III.

Антигени, які можуть бути націлені на синтез відповідної молекули антисенсової РНК, можуть включати будь-який антиген, специфічний для однієї або більше пухлин, наприклад, антигени, наведені як приклад вище з посиланням на протиракові вакцини.

У деяких варіантах здійснення комбінація імунотерапевтичного агента і сполуки Формули I' може включати імунотерапевтичний агент на основі біспецифічних антитіл. Біспецифічне антитіло може включати білкову конструкцію, що має перший антигензв'язуючий фрагмент і

другий антигензв'язуючий сайт, який зв'язується з цитотоксичною імунною клітиною. Перший антигензв'язуючий сайт може зв'язуватися з пухлинним антигеном, який специфічно лікується комбінацією за цим винаходом. Наприклад, перший антигензв'язуючий фрагмент може зв'язуватися з необмежувачим прикладом пухлинних антигенів, вибраних з: EGFR, HGFR, Her2, Ер-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинів, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-зв'язуючого білка, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, інтегрину $\alpha v \beta 3$, інтегрину $\alpha 5 \beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP і тенасцину, поряд з деякими іншими. У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язуючий фрагмент має специфічність до білка або пептиду, який надекспресується в пухлинній клітині в порівнянні з відповідною непухлинною клітиною. У деяких варіантах здійснення перший антигензв'язуючий фрагмент має специфічність до білка, який надекспресується в пухлинній клітині в порівнянні з відповідною непухлинною клітиною. У контексті цього документа термін «відповідна непухлинна клітина» стосується непухлинної клітини того ж типу, що і пухлинна клітина. Зазначено, що такі білки не обов'язково відрізняються від пухлинних антигенів. Необмежувачі приклади включають карциномембріональний антиген (KEA), який надекспресується в більшості випадків раку товстої кишки, прямої кишки, молочної залози, легень, підшлункової залози і шлунково-кишкового тракту; рецептори херегуліну (HER-2, neu або c-erbB-2), які часто надекспресуються при раку молочної залози, яєчників, товстої кишки, легень, передміхурової залози та шийки матки; рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який високо експресується в низці солідних пухлин, включаючи пухлини молочної залози, голови та шиї, недрібноклітинні пухлини легень і передміхурової залози; асіалоглікопротеїновий рецептор; рецептор трансферину; рецептор комплексу серпін-фермент, який експресується на гепатоцитах; рецептор фактора росту фібробластів (FGFR), який надекспресується в клітинах протокової аденокарциноми підшлункової залози; рецептор фактора росту ендотелію судин (VEGFR) для генної терапії проти ангіогенезу; рецептор фолату, який вибірково надекспресується в 90% немущинозних карцином яєчників; глікокалікс клітинної поверхні; вуглеводні рецептори; і полімерний рецептор імуноглобуліну.

Другий антигензв'язуючий фрагмент являє собою будь-яку молекулу, яка специфічно зв'язується з антигеном або білком, або поліпептидом, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини (CIK-клітини). Ілюстративні необмежувачі антигени, що експресуються на поверхні цитотоксичних імунних клітин, які підходять для використання в цьому винаході, можуть включати CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальний білок запалення 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 і ліганд Fas. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з CD3 цитотоксичної імунної клітини, наприклад CIK-клітини. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з CD56 цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з Fc-рецептором цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення Fc-область біспецифічного антитіла зв'язується з Fc-рецептором цитотоксичної імунної клітини. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент являє собою будь-яку молекулу, яка специфічно зв'язується з антигеном, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини (наприклад, CIK-клітини). Другий антигензв'язуючий фрагмент є специфічним для антигену на цитотоксичній імунній клітині. Ілюстративні цитотоксичні імунні клітини включають, але не обмежуються ними, CIK-клітини, Т-клітини, CD8+ Т-клітини, активовані Т-клітини, моноцити, природні клітини-кілери (NK), NK Т-клітини, лімфокін-активовані клітини-кілери (LAK), макрофаги і дендритні клітини. Другий антигензв'язуючий фрагмент специфічно зв'язується з антигеном, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини. Ілюстративні необмежувачі антигени, що експресуються на поверхні цитотоксичних імунних клітин, які підходять для модуляції в цьому винаході, можуть включати CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc-рецептор, LFA, LFA-1, TCR $\alpha\beta$, CCR7, макрофагальний білок запалення 1a, перфорин, PD-1, PD-L1, PD-L2 або CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-бета, TIM-3, SIRP-альфа, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 і ліганд Fas. В інших варіантах здійснення модулятор біспецифічного антитіла являє собою активатор коstimулюючої молекули (наприклад, агоніст OX40). В одному варіанті здійснення агоніст OX40 являє собою молекулу біспецифічного антитіла до OX40 і інший пухлинний антиген або коstimулюючий антиген. Агоніст OX40 можна вводити окремо або в комбінації з іншими імуномодуляторами, наприклад, в комбінації з інгібітором (наприклад, конструкцією антитіла)

PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), TIM-3 або LAG-3. У деяких варіантах здійснення молекула антитіла проти OX40 являє собою біспецифічне антитіло, яке зв'язується з GITR і PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (наприклад, CEACAM-1, -3 і/або -5), TIM-3 або LAG-3. В одному ілюстративному варіанті здійснення молекулу антитіла OX40 вводять в комбінації з молекулою антитіла проти PD-1 (наприклад, молекулою проти PD-1, як описано в даному документі). Молекула антитіла OX40 і молекула антитіла проти PD-1 можуть бути в формі окремої композиції антитіла або у вигляді молекули біспецифічного антитіла. В інших варіантах здійснення агоніст OX40 можна вводити в комбінації з іншою коstimулюючою молекулою, наприклад, агоністом GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 або лігандом CD83. У деяких варіантах здійснення другий антигензв'язуючий фрагмент зв'язується з Fc-рецептором на цитотоксичній імунній клітині, наприклад, CIK-клітині.

У деяких варіантах здійснення імунотерапевтичний агент на основі біспецифічних антитіл має специфічність до пухлинного антигену і CIK-клітини, яка приводить пухлинну клітину, що експресує пухлинний антиген, в безпосередню близькість до CIK-клітини, що призводить до елімінації пухлинної клітини за рахунок протипухлинної цитотоксичності CIK-клітини. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло має специфічність до пухлинного антигена, але не має специфічність до CIK-клітини, однак Fc-область біспецифічного антитіла може зв'язуватися з Fc-рецептором CIK-клітини, яка в свою чергу приводить пухлинну клітину в безпосередню близькість до CIK-клітини, що призводить до елімінації пухлинної клітини за допомогою протипухлинної цитотоксичності CIK-клітини. У деяких варіантах здійснення біспецифічне антитіло має специфічність до CIK-клітини, але не має специфічність до пухлинної клітини, однак Fc-область біспецифічного антитіла може зв'язуватися з Fc-рецептором пухлинної клітини, яка в свою чергу приводить пухлинну клітину в безпосередню близькість до CIK-клітини, що призводить до елімінації пухлинної клітини за допомогою протипухлинної цитотоксичності CIK-клітини.

У деяких варіантах здійснення комбінація імунотерапевтичного агента і сполуки Формули I' може включати імунотерапевтичний агент на основі зв'язуючого імунні клітини полівалентного антитіла/злитого білка/конструкції. У різних варіантах здійснення ілюстративний імунотерапевтичний агент може включати зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкцію, що включає імунні клітини, які можуть містити рекомбінантну структуру, наприклад, всі сконструйовані антитіла, які не імітують вихідну структуру IgG. В цьому описі використовуються різні стратегії для мультимеризації фрагментів антитіл. Наприклад, скорочення пептидного лінкеру між V-доменами змушує scFv самоасоціюватися в димер (діатіло; 55 кДа). Біспецифічні діатіла утворюються нековалентною асоціацією двох фрагментів VHA-VLB і VHB-VLA, експресованих в одній і тій самій клітині. Це призводить до утворення гетеродимеру з двома різними сайтами зв'язування. Одноланцюгові діатіла (ол-діатіла) являють собою біспецифічні молекули, в яких фрагменти VHA-VLB і VHB-VLA зв'язані один з одним додатковим третім лінкером. ТанDEMні діатіла (Tandabs) являють собою чотирьохвалентні біспецифічні антитіла, які генеруються двома ол-діатілами.

Також включені ді-діатіла, відомі в цій області. Ця молекула з молекулярною масою 130 кДа утворюється шляхом злиття діатіла з N-кінцем домену CH3 IgG, що призводить до утворення IgG-подібної структури. Іншими похідними діатіл є тріатіло і тетратіло, які складаються в тримірні і тетрамірні фрагменти шляхом скорочення лінкеру до <5 або 0-2 залишків. Також наведені приклади конструкцій (scFv)₂, відомих як «привертаючий T-клітини біспецифічний активатор» (BITE). BITE являють собою біспецифічні одноланцюгові антитіла, що складаються з двох фрагментів scFv антитіл, з'єднаних гнучким лінкером, які спрямовані проти поверхневого антигену на клітинах-мішенях і CD3 на T-клітинах. Прикладами також є формати двовалентних (Fab)₂ і тривалентних (Fab)₃ антитіл. Також прикладами є мінітіла і тримірні тіла, отримані з scFv. Ілюстративні конструкції, які використовуються для націлювання на пухлинні антигени, можуть включати одне або більше з: діатіла, одноланцюгового (ол)-діатіла (scFv) 2, мініантитіла, мінітіла, барназа-барстар, scFv-Fc, sc(Fab)₂, конструкції тримірних антитіл, конструкції антитіла тіатіла, конструкції антитіла тримертіла, конструкції антитіла тритіла, конструкції антитіла колатіла, (scFv-TNFα)₃, F(ab)₃/DNL. У кожній наведеній як приклад конструкції щонайменше один зв'язуючий фрагмент може зв'язуватися з антигеном, білком або поліпептидом, що експресується на поверхні цитотоксичної імунної клітини, і щонайменше один зв'язуючий фрагмент буде специфічно зв'язуватися з антигеном на цитотоксичній імунній клітині. Ілюстративні цитотоксичні імунні клітини включають, але не обмежуються ними, CIK-клітини, T-клітини, CD8+ T-клітини, активовані T-клітини, моноцити, природні клітини-кілери

(NK), NK Т-клітини, лімфокін-активовані клітини-кілери (LAK), макрофаги і дендритні клітини.

У деяких варіантах здійснення комбінація імунотерапевтичного агента і сполуки Формули I' може включати радіокон'югований імунотерапевтичний агент.

У різних варіантах здійснення радіокон'югат являє собою невелику молекулу або велику молекулу (що називається в цьому документі «агентом, націлювальним на клітини»), наприклад, і поліпептид, антитіло або його фрагмент антитіла, який зв'язаний або іншим чином приєднаний до радіонукліду або багатьох радіонуклідів таким чином, що зв'язування радіокон'югата з його мішенню (білком або молекулою на раковій клітині або всередині неї) призведе до загибелі або захворюваності зазначеної ракової клітини. У різних варіантах здійснення радіокон'югат може бути агентом, націлювальним на клітини, міченим радіонуклідом або агент, націлювальний на клітини, може бути зв'язаний або іншим чином прикріплений до частинки, або мікрочастинки, або наночастинки, що містить безліч радіонуклідів, при цьому радіонукліди є однаковими або різними. Способи синтезу радіокон'югатів відомі в даній області і можуть включати клас імуноглобулінів або їх антигензв'язуючих частин, які кон'юговані з токсичним радіонуклідом.

У деяких варіантах здійснення молекула, яка зв'язується з раковими клітинами, може бути відома як «агент, націлювальний на клітини». Використовуваний в цьому документі ілюстративний агент, націлювальний на клітини, може дозволити наночастинкам, що містять лікарський засіб, або радіонукліду націлюватися на конкретні типи клітин, що становлять інтерес. Приклади агентів, націлювальних на клітини, включають, але не обмежуються ними, малі молекули (наприклад, фолат, аденозин, пурин) та великі молекули (наприклад, пептид або антитіло), які зв'язуються з антигеном, асоційованим з пухлиною, або націлені на нього. Приклади пухлиноасоційованих антигенів включають, але не обмежуються ними, аденозинові рецептори, альфа і бета 3, амінопептидазу Р, альфа фетопротейн, раковий антиген 125, карциномембранний антиген, кавеолін-1, хемокинові рецептори, кластерин, онкофетальні антигени, CD20, епітеліальний пухлинний антиген, асоційований з меланою антиген, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатний рецептор, простат-специфічний мембранний антиген, простат-специфічний антиген, пуринові рецептори, радіаційно-індукований рецептор клітинної поверхні, серпін В3, серпін В4, антигени плоскоклітинної карциноми, тромбоспондин, пухлинний антиген 4, асоційований з пухлиною глікопротеїн 72, тирозиназу і тирозинкінази. У деяких варіантах здійснення агент, націлювальний на клітини, являє собою фолат або похідне фолату, яке специфічно зв'язується з фолатними рецепторами (FR). У деяких варіантах здійснення агент, націлювальний на клітини, являє собою антитіло, біспецифічне антитіло, триспецифічне антитіло або його антигензв'язуючу конструкцію, яка специфічно зв'язується з раковим антигеном, обраним з: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, муцинів, TAG-72, CIX, PSMA, фолат-зв'язуючого білка, GD2, GD3, GM2, VEGF, VEGFR, інтегрину $\alpha V\beta 3$, інтегрину $\alpha 5\beta 1$, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP і тенасцину, поряд з деякими іншими.

Використання фолату в якості націлювального агента в радіокон'югаті також дозволяє направляти на руйнування як пухлинні клітини, так і регуляторні Т-клітини (Treg). Добре відомо, що велика кількість Трег-клітин пригнічує пухлинний імунітет. Зокрема, Трег-клітини пригнічують (чужорідні і аутологічні) реактивні Т-клітини, не знищуючи їх шляхом контакт-залежної або цитокинової (наприклад, IL-10, TGF- β тощо) секреції. FR4 вибірково активується на Трег-клітинах. Було показано, що блокада антитіл FR4 виснажує Трег-клітини і викликає пухлинний імунітет у мишей, що мають пухлини. Таким чином, покриті фолатом наночастинки PBM, що несуть цитотоксичний агент, будуть приймати FR-експресуючі клітини для свого руйнування, які як безпосередньо (тобто клітина BrCa), так і опосередковано (тобто пов'язані з пухлиною молочної залози і периферичні Трег -клітини) будуть інгібувати прогресування пухлини.

В іншому додатковому варіанті здійснення націлювальний агент являє собою антитіло або пептид, або зв'язуюче імунні клітини полівалентне антитіло/злитий білок/конструкції, здатні зв'язувати асоційовані з пухлиною антигени, що складаються з, але не обмежуються ними: аденозинових рецепторів, альфа і бета 3, амінопептидази Р, альфа фетопротейну, ракового антигену 125, карциномембранного антигену, кавеоліну-1, хемокинових рецепторів, кластерину, онкофетальних антигенів, CD20, рецептора фактора росту гепатоцитів (HGFR), епітеліального пухлинного антигену, асоційованого з меланою антигену, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, фолатного рецептора, простат-специфічного мембранного антигену, простат-специфічного антигену, пуринових рецепторів, радіаційно-індукованого рецептора клітинної поверхні, серпіну В3, серпіну В4, антигенів плоскоклітинної карциноми, тромбоспондину, пухлинного антигену 4, асоційованого з пухлиною глікопротеїну 72, тирозинази, тирозинкінази тощо.

В одному варіанті здійснення спосіб лікування включає спільне введення сполуки, розкритої

в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі і щонайменше одного цитотоксичного агента. У контексті цього документа термін «цитотоксичний агент» стосується речовини, яка інгібує або запобігає клітинній функції і/або викликає загибель або руйнування клітини. Цитотоксичні агенти включають, але не обмежуються ними, радіоактивні ізотопи (наприклад, At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} і радіоактивні ізотопи Lu); хіміотерапевтичні агенти; агенти, які інгібують зростання; ферменти і їх фрагменти, як-от нуклеолітичні ферменти; і токсини, як-от низькомолекулярні токсини або ферментативно активні токсини бактеріального, грибового, рослинного або тваринного походження, включаючи їх фрагменти і/або варіанти.

Ілюстративні цитотоксичні агенти можуть бути вибрані з агентів, які чинять вплив на мікротрубки, координаційних комплексів платини, алкілюючих агентів, антибіотиків, інгібіторів топоізомерази II, антиметаболітів, інгібіторів топоізомерази I, гормонів і гормональних аналогів, інгібіторів шляху трансдукції сигналів, інгібіторів ангиогенезу нерецепторної тирозинкінази, імунотерапевтичних агентів, проапоптотичних агентів, інгібіторів ЛДГ-А; інгібіторів біосинтезу жирних кислот; інгібіторів передачі сигналів клітинного циклу; інгібіторів HDAC, інгібіторів протеасом; і інгібіторів метаболізму раку.

«Хіміотерапевтичні агенти» включають хімічні сполуки, які застосовуються для лікування раку. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають ерлотиніб (ТАРЦЕВА®, Genentech/OSI Pharm.), бортезоміб (ВЕЛКЕЙД®, Millennium Pharm.), дисульфідрам, епігалокатехін галат, саліноспорамід А, карфілзоміб, 17-AAG(гелданамицин), радицикол, лактатдегідрогеназу А (ЛДГ-А), фулвестрант (ФАЗЛОДЕКС®, AstraZeneca), сунітиб (СУТЕНТ®, Pfizer/Sugen), летрозол (ФЕМАРА®, Novartis), мезилат іматинібу (ГЛІБЕК®, Novartis), фінасунат (БАТАЛАНІБ®, Novartis), оксалиплатин (ЕЛОКСАТИН®, Sanofi), 5-ФУ (5-фторурацил), лейковорин, рапаміцин (Сиролімум, РАПАМУН®, Wyeth), лапатиніб (ТАЙКЕРБ®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафаміб (SCH 66336), сорафеніб (NEXAVAR®, Bayer Labs), гефітиніб (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478; алкілюючі агенти, як-от тіотепа і ЦИТОКСАН®; циклофосфамід; алкілсульфонати, як-от бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азиридині, як-от бензодопа, карбохон, метуредопа і уредопа; етиленіміни та метиламеламіни, включаючи альтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід і триметиломеламін; ацетогеніни (зокрема булатацин і булатацинон); камптотецин (включаючи топотекан і іринотекан); бріостатин; калістатин; CC-1065 (включаючи його синтетичні аналоги адозелезін, карзелезін та бізелезін); криптофіцини (зокрема криптофіцин 1 і криптофіцин 8); адренкортикостероїди (включаючи преднізон і преднізолон); ципротерону ацетат; 5 альфа-редуктази, включаючи фінастерид і дутастерид); вориностат, ромідепсин, панобіностат, вальпроєву кислоту, моцетиностат, доластатин; альдеслейкін, тальк, дуокарміцин (включаючи синтетичні аналоги, KW-2189 і CB1-TM1); елейтеробін; панкреатистатин; саркодиктин; спонгістатин; азотисті іприти, як-от хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, гідрохлорид оксиду мехлоретаміну, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урациловий іприт; нітрозосечовини, як-от кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімустин; антибіотики, як-от ендійнові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, зокрема каліхеаміцин гамма 1I і каліхеаміцин омега 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); динеміцин, в тому числі динеміцин А; бісфосфонати, як-от клодронат; еспераміцин; а також хромофор неокарциностатин і родинні хромофори хромопротеїнових ендеїнових антибіотиків), аклациномізини, актиноміцин, автраміцин, азасерин, блеомицини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карцинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, Адріаміцин® (доксорубіцин), морфоліно-доксорубіцин, ціаноморфоліно-доксорубіцин, 2-піроліно-доксорубіцин і дезоксидокорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, як-от мітоміцин С, мікофенолову кислоту, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцідин, убенімекс, циностатин, зорубіцин; антиметаболіти, як-от метотрексат і 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолієвої кислоти, як-от деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурину, як-от флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину, як-от анцитабін, азацитидін, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксуридин; андрогени, як-от калустерон, пропіонат дромостанолону, епітіостанол, мелітіостан, тестостерон; засоби, що пригнічують функції надниркових залоз, як-от аміноглютетимід, мітотан, трилостан; поповнювач фолієвої кислоти, як-от фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфамідглікозид; амінолевулінову кислоту; енілурацил; амсакрин; бестрабуцил; бізантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; ельфортнітин; еліптиній ацетат; епотілон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовину; лентінан; понідаїнін;

майтанзіноїди, як-от мایتанзин і ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопіданмол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; подофілінову кислоту; 2-етилгідразид; прокарбазин; полісахаридний комплекс PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Ore.); разоксан; різоксин; сизофіран; спірогерманій; тенуазонову кислоту; тріазиквон; 2,2',2''-трихлортриетиламін; трихотецени (особливо токсин Т-2, веракурин А, рорідин А і ангідин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид («Ara-C»); циклофосфамід; тіотепу; таксоїди, наприклад, ТАКСОЛ (паклітаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), АБРАКСАН® (що не містить кремофор), альбумінові наноконструкції паклітакселу (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), і ТАКСОТЕР® (доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранбуцил; ГЕМЗАР® (гемцитабін); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, як-от цисплатин, оксалиплатин і карбоплатин; вінбластин; платина; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкристин; НАВЕЛБІН® (вінорелбін); новантрон; теніпозид; едотрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (КСЕЛОДА®); ібандронат; СРТ-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; дифторметилломітин (ДМФО); ретиноїди, як-от ретиноева кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вищевказаних.

Хіміотерапевтичні агенти також включають (i) антигормональні агенти, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлини, як-от антиестрогени і селективні модулятори рецепторів естрогену (SERM), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи НОЛВАДЕКС®; цитрат тамоксифену), ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, 4-гідрокситамоксифен, тріоксифен, кеоксифен, LY117018, онапрістон і ФАРЕСТОН® (цитрат тореміфіну); (ii) інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, що регулює вироблення естрогену в надниркових залозах, як-от, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, МЕГЕЙС® (мегестролу ацетат), АРОМАЗИН® (екземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, РІВІЗОР® (ворозол), ФЕМАРА® (петрозол; Novartis) і АРИМІДЕКС® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогени, як-от флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гозерелін; бусерелін, триптерелін, медроксипрогестерону ацетат, діетилстилбестрол, премарин, флуоксиместерон, трансретіонова кислота, фенретинід, а також троксацитабін (1,3-діоксолан аналог нуклеозидцитозину); (iv) інгібітори протеїнкінази; (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антисенсові олігонуклеотиди, зокрема ті, які інгібують експресію генів в сигнальних шляхах, що беруть участь в аберантній проліферації клітин, як-от, наприклад, РКС-альфа, Ralf і H-Ras; (vii) рибозими, як-от інгібітори експресії VEGF (наприклад, АНГІОЗІМ®) та інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, як-от вакцини для генної терапії, наприклад, АЛОВЕКТИН®, ЛЕЙВЕКТИН® і ВАКСИД®, ПРОЛЕЙКІН®, rIL-2; інгібітор топоізомерази 1, такої як ЛУРТОТЕКАН®; АБАРЕЛІКС®; і (ix) фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вищевказаних.

Хіміотерапевтичні агенти також включають антитіла, як описано вище, включаючи алемтузумаб (Кампат), бевацизумаб (АВАСТІН®, Genentech); цетуксимаб (ЕРБІТУКС®, Imclone); панітумумаб (ВЕКТИБІКС®, Amgen), ритуксимаб (РИТУКСАН®, Genentech/Biogen Idec), пертузумаб (ОМНІТАРГ®, 2C4, Genentech), трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®, Genentech), тозитумумаб (Бексар, Corixa), гемтузумаб озогаміцин (МІЛОТАРГ®, Wyeth). Додаткові гуманізовані моноклональні антитіла з терапевтичним потенціалом в якості агентів в комбінації зі сполуками за цим винаходом включають: аполізумаб, азелізумаб, атлізумаб, бапінезумаб, біватузумаб мертансин, кантузумаб, мертансин, цеделізумаб, цертолізумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклізумаб, екулізумаб, ефалізумаб, епратузумаб, ерлізумаб, фельвізумаб, фонтолізумаб, гемтузумаб озогаміцин, інотузумаб огаміцин, іпілімумаб, лабетузумаб, лінтузумаб, матузумаб, меполізумаб, мотавізумаб, мотовізумаб, наталізумаб, німотузумаб, ніволумаб, ноловізумаб, нумавізумаб, окрелізумаб, омалізумаб, палівізумаб, пасколізумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пекселізумаб, ралівізумаб, ранібізумаб, реслівізумаб, реслізумаб, ресивізумаб, ровелізумаб, руплізумаб, сибротузумаб, сиплізумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, талізумаб, тефібазумаб, тоцилізумаб, торалізумаб, тукоутузумаб, целмолейкін, тукуситузумаб, умавізумаб, уртоксазумаб, устекінумаб, візілізумаб і анти-інтерлейкін-12 (АВТ-8744695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), який являє собою рекомбінантне повнорозмірне антитіло IgG.sub.1 .lamda. з виключно людською послідовністю, генетично модифіковане для розпізнавання білка p40 інтерлейкіну-12.

Хіміотерапевтичні агенти також включають «інгібітори тирозинкінази», включаючи інгібітори EGFR; низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази HER2, як-от мубритоніб (ТАК165, Takeda); CP-724.714, (Axon Medchem BV, пероральний селективний інгібітор тирозинкіназового рецептора ErbB2); подвійні інгібітори HER, як-от ЕКВ-569 (доступний від Wyeth), який переважно зв'язує EGFR, але інгібує як HER2, так і клітини, що надекспресують EGFR; лапатиніб (GSK572016; доступний від Glaxo-SmithKline), пероральний інгібітор тирозинкінази

HER2 і EGFR; PKI-166 (доступний від Novartis); пан-інгібітори HER, як-от канертиніб (CI-1033; Pharmacia); інгібітори Raf-1, як-от антисенсовий агент ISIS-5132, доступний від ISIS Pharmaceuticals, який інгібує передачу сигналу Raf-1; інгібітори TK, не націлені на HER, як-от іматиніб мезилат (ГЛІВЕК®, доступний від Glaxo SmithKline); багатоцільові інгібітори тирозинкінази, як-от сунитиніб (СУТЕНТ®, доступний від Pfizer); тирозинкіназові інгібітори рецептора VEGF, як-от ваталаніб (PTK787/ZK222584, доступний від Novartis/Schering AG); інгібітор позаклітинної регульованої кінази 1 MAPK CI-1040 (доступний від Pharmacia); хіназоліни, як-от PD 153035, 4-(3-хлораніліно)хіназолін; піридопіримідини; піримідопіримідини; піролопіримідини, як-от CGP 59326, CGP 60261 і CGP 62706; піразолопіримідини, 4-(феніламіно)-7H-піроло[2,3-d]піримідини; куркумін (диферулоїлметан, 4,5-біс(4-фтораніліно)фталімід); тірфостини, що містять нітротіофенові фрагменти; антисенсові молекули (наприклад, ті, які зв'язуються з HER-кодуючою нуклеїновою кислотою); хіноксаліни (патент США № 5804396); трифостини (патент США № 5804396); афінітак (ICIC 3521; Isis/Lilly); PKI166 (Novartis); семаксиніб (Pfizer); INC-1C11 (Imclone), рапаміцин (сиролімус, РАПАМУН®); або як описано в будь-якій з наступних патентних публікацій: патенти США № 5804396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) і WO 1996/33980 (Zeneca). Інгібітори тирозинкінази також включають ерлотиніб (Тарцева®), гефітиніб (Іреса®), дазатиніб (Спрайсел®), нілотиніб (Тасигна®), кризотиніб (Ксалкорі®), руксолитиніб (Джакафі®), вемурафеніб (Зелбораф®), вандетаніб (Капрелса®), пазопаніб (Вотріент®), афатиніб, алісертіб, амуватиніб, акситиніб, босутиніб, бриваніб, канертиніб, кабозантиніб, цедираніб, креноланіб, дабрафеніб, дакомітиніб, данусертиб, довітиніб, форетиніб, ганетеспіб, ібрутиніб, ініпариб, ленватиніб, лініфаніб, лінзитиніб, маситиніб, момелотиніб, мотесаніб, нератиніб, нірапариб, опрозоміб, олапариб, піктилисиб, понатиніб, кізартиніб, регорафеніб, ригосертиб, рукапариб, саракатиніб, саридегіб, тандутиніб, тасоцитиніб, телатиніб, тивантиніб, тивозаніб, тофацитиніб, траметиніб, велипариб, висмодегіб, воласертиб, кобиметиніб (Котелік®) та інші.

Хіміотерапевтичні агенти також включають дексаметазон, інтерферони, колхіцин, метоприн, циклоспорин, амфотерицин, метронідазол, алемтузумаб, алітретиноїн, алопуринол, аміфостин, триоксид миш'яку, аспарагіназу, живу БЦЖ, бевакузумаб, бексаротен, кладрибин, клофарабін, дарбепоедин альфа, денілейкін, дексразоксан, епоетин альфа, елотиніб, філграстим, гістреліну ацетат, ібритумомаб, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, леналідомід, левамизол, месна, метоксален, нандролон, неларабін, нофетумомаб, опрелвекін, паліфермін, памідронат, пегадемазу, пегаспаргазу, пегфілграстим, пеметрексед динатрію, плікамицин, порфімер натрію, хінакрин, расбуриказу, сарграмостим, темозоломід, VM-26, 6-TG, тореміфен, третиноїн, ATRA, валпрубіцин, золедронат і золедронову кислоту, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Хіміотерапевтичні агенти також включають гідрокортизон, гідрокортизону ацетат, кортизону ацетат, тиксокортолу півалат, тріамцинолону ацетонід, тріамцинолоновий спирт, мометазон, амцинолід, будесонід, дезонід, флуоцинолід, флуоцинолону ацетонід, бетаметазон, бетаметазону натрію фосфат, дексаметазон, дексаметазону натрію фосфат, флуокортолон, гідрокортизон-17-бутират, гідрокортизон-17-валерат, аклометазону дипропіонат, бетаметазону валерат, бетаметазону дипропіонат, предикарбат, клобетазон-17-бутират, клобетазол-17-пропіонат, флуокортолону капроат, флуокортолону півалат і флупредніденацетат; імуноселективні протизапальні пептиди (ImSAID), як-от фенілаланін-глутамін-гліцин (FEG) і його D-ізомерну форму (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); протиревматичні препарати, як-от азатіоприн, циклоспорин (циклоспорин А), D-пеніциламін, солі золота, гідроксихлорохін, лефлуномідеміноциклін, сульфасалазин, блокатори фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа), як-от етанерцепт (Енбрел), інфліксимаб (Ремікейд), адаліумаб (Хуміра), цертолізумаб пегол (Симзія), голіумаб (Симпоні), блокатори інтерлейкіну 1 (IL-1), як-от анакіра (Кінерет), блокатори стимуляції Т-клітин, як-от абатацепт (Оренсія), блокатори інтерлейкіну 6 (IL-6), як-от тоцилізумаб (АКТЕМЕРА®); блокатори інтерлейкіну 13 (IL-13), як-от лебрикізумаб; блокатори інтерферону альфа (IFN), як-от ронталізумаб; блокатори інтегрину бета 7, як-от rhMAB Beta7; блокатори шляху IgE, як-от Anti-M1 prime; блокатори секретованого гомотримірного LTA3 і мембранозв'язаного гетеротримірного LTA1/132, як-от антилімфотоксин альфа (LTA); різні досліджувані агенти, як-от тіоплатин, PS-341, фенілбутират, ET-18-ОСН₃, або інгібітори фамезилтрансферази (L-739749, L-744832); поліфеноли, як-от кверцетин, ресвератрол, піцеатанол, епігалокатехіну галат, теафлавіни, флаванолі, проціанідини, бетулінова кислота та їх похідні; інгібітори аутофагії, як-от хлорохін; дельта-9-тетрагідроканабінол (дронабінол, МАРИНОЛ®); бета-лапакон; лапахол; колхіцини; бетулінова кислота; ацетилкамптотецин, скополектин і 9-амінокамптотецин; подофілотоксин; тегафур (УФТОРАЛ®); бексаротен

(ТАРГРЕТИН®); бісфосфонати, як-от клодронат (наприклад, БОНЕФОС® або ОСТАК®), етидронат (ДИДРОКАЛ®), NE-58095, золедроновна кислота/золедронат (ЗОМЕТА®), алендронат (ФОСАМАКС®), памідронат (АРЕДІА®), тилудронат (СКЕЛІД®) або ризедронат (АКТОНЕЛ®); і рецептор епідермального фактора росту (EGF-R); вакцини, як-от вакцина ТЕРАТОП®; 5 періфозин, інгібітор ЦОГ-2 (наприклад, целекоксиб або еторикоксиб), інгібітор протеасом (наприклад, PS341); CCI-779; типіфарніб (R11577); орафеніб, АВТ510; інгібітор Bcl-2, такий як облімерсен натрій (ГЕНАСЕНС), піксантрон; інгібітори фарнезилтрансферази, як-от лонафаміб (SCH 6636, SARASAR™); і фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з вищевказаних; а також комбінації двох або більше з вищевказаних, як-от СНОР, скорочення для позначення комбінованої терапії циклофосфамідом, доксорубіцином, вінкристином і преднізолоном; і FOLFOX, скорочення для позначення схеми лікування оксаліплатином (ЕЛОКСАТИН™) в комбінації з 5-ФУ і лейковорином.

Хіміотерапевтичні агенти також включають інгібітори полі-АДФ-рибоза-полімерази (PARP): олапариб (Лінпарза®), рупаприб (Рубрака®), нірапариб (Зеджула®), тальзопариб (Талзенна®).

Ефективні комбінації сполук Формули I' або будь-яких формул, описаних в цьому документі, з іншими агентами можуть бути ідентифіковані за допомогою доклінічних і клінічних досліджень комбінацій і будуть залежати від багатьох факторів, включаючи тип захворювання і стадію розвитку захворювання, загальний стан здоров'я пацієнта, токсичність і побічні ефекти агентів тощо.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, можна використовувати в комбінованій терапії з будь-яким із інгібіторів кіназ, розкритих в даному документі, для лікування таких захворювань, як рак. Приклади інгібіторів кіназ включають іматиніб, барицитиніб, гефітиніб, ерлотиніб, сорафеніб, дасатиніб, сунитиніб, лапатиніб, нилотиніб, пірфенідон, пазопаніб, кризотиніб, вемурафеніб, вандетаніб, руксолитиніб, акситиніб, босутиніб, регорафеніб, тофацитиніб, кабозантиніб, понатиніб, траметиніб, дабрафеніб, афатиніб, ібрутиніб, церитиніб, іделалізіб, нінтеданіб, палбоцикліб, ленватиніб, кобіметиніб, XL-147, XL-765, XL-499 і XL-880. У деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, можна використовувати в комбінації з інгібітором HSP90 (наприклад, XL888), модуляторами печінкового X-рецептора (LXR), ретиноїд-спорідненого орфанного рецептора гамма (RORγ), модуляторами інгібітором СК1, інгібітором СК1-α, інгібітором шляху Wnt (наприклад, SST-215) або інгібітором мінералокортикоїдних рецепторів (наприклад, езаксеренон або XL-550) для лікування описаного в даному документі захворювання, такого як рак.

У деяких варіантах здійснення сполуки для лікування раку, описані в даному документі, можна використовувати в комбінації з інгібіторами PD-1 або інгібіторами PD-L1, наприклад, моноклональним антитілом проти PD-1 або моноклональним антитілом проти PD-L1, наприклад, ніволумабом (Опдіво), пембролізумабом (Кейтруда, МК-3475), атезолізумабом, авелумабом, AMP-224, AMP-514, PDR001, дурвалумабом, підилізумабом (CT-011), СК-301, BMS 936559 і MPDL3280A; інгібіторами CTLA-4, наприклад, антитілом проти CTLA-4, наприклад, іпілімумабом (Ервой) і тремелімумабом; і інгібіторами фосфатиділсерину, наприклад, бавітуксимабом (PGN401); антитілами до цитокінів (IL-10, TGF-β тощо); іншими протираковими агентами, такими як цеміплімаб.

У деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, можна використовувати в комбінації з протоколом вакцинації для лікування раку. У деяких варіантах здійснення сполуку, описану в даному документі, можна використовувати в комбінації з вакцинами для стимуляції імунної відповіді на патогени, токсини і аутоантигени. Приклади патогенів, для яких цей терапевтичний підхід може бути особливо корисний, включають патогени, проти яких в даний час не існує ефективної вакцини, або патогени, проти яких звичайні вакцини менш ніж повністю ефективні. До них належать, окрім іншого, ВІЛ, гепатит (А, В і С), грип, герпес, лямблії, малярія, лейшманія, золотистий стафілокок, синьогнійна паличка.

У деяких варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, можна використовувати в комбінації з інгібіторами PARP, наприклад олапарибом (Лінпарза®), рупаприбом (Рубрака®), нірапарибом (Зеджула®), тальзопарибом (Талзена®).

Кількість як сполуки, описаної в даному документі, або її солі, так і додаткового одного або декількох додаткових терапевтичних агентів (в тих композиціях, які містять додатковий терапевтичний агент, як описано вище), які можна комбінувати з матеріалами носія для отримання єдиної лікарської форми, буде варіюватися залежно від господаря, якого лікують, і від конкретного способу введення. У певних варіантах здійснення композиції за цим винаходом складені таким чином, що дозування сполуки, що вводиться, може становити від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла/добу.

Додатковий терапевтичний засіб і сполука, описані в даному документі, можуть діяти

синергетично. Отже, кількість додаткового терапевтичного агента в таких композиціях може бути менше, ніж потрібно при монотерапії, в якій використовується тільки цей терапевтичний агент, або може бути менше побічних ефектів для пацієнта, якщо використовувати більш низьку дозу. У деяких варіантах здійснення при таких комбінаціях можна вводити дозу від 0,01 до 10 000 мкг/кг маса тіла/добу додаткового терапевтичного агента.

Мічені сполуки і способи аналізу

Інший аспект цього винаходу стосується мічених сполук за винаходом (радіоактивно мічених, флуоресцентно мічених тощо), які були б корисні не тільки в методах візуалізації, але й в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації та кількісного визначення ТАМ-кіназ в зразках тканини, включаючи людину, і для ідентифікації ТАМ-кіназних лігандів шляхом інгібування зв'язування міченої сполуки. Відповідно, цей винахід включає аналізи ТАМ-кінази, які містять такі мічені сполуки.

Цей винахід додатково включає мічені ізотопами сполуки за винаходом. «Ізотопно» або «радіоактивно мічена» сполука являє собою сполуку за винаходом, в якій один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, які зазвичай можна виявити в природі (тобто природних). Відповідні радіонукліди, які можуть бути включені в сполуки за цим винаходом, включають, але не обмежуються ними, ^2H (що також позначається як D для дейтерію), ^3H (що також позначається як T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, який включається в ці радіоактивно мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, як правило, найбільш застосовними для мічення металопротеїназ *in vitro* і конкурентних аналізів будуть сполуки, які включають ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I і ^{35}S . Для застосування при радіовізуалізації, як правило, найбільш корисними будуть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Зрозуміло, що «мічена радіоактивним ізотопом» або «мічена сполука» являє собою сполуку, яка включає щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S та ^{82}Br .

Цей винахід може додатково включати синтетичні методи включення радіоізотопів в сполуки за винаходом. Синтетичні способи включення радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній області, і спеціаліст у даній області легко зрозуміє способи, застосовні для сполук за винаходом.

Мічену сполуку за даним винаходом можна використовувати в скринінговому аналізі для ідентифікації/оцінки сполук. Наприклад, нещодавно синтезовану або ідентифіковану сполуку (тобто тестовану сполуку), яка є міченою, можна оцінити на предмет її здатності зв'язувати ТАМ, відстежуючи зміну її концентрації при контакті з ТАМ-кіназами, шляхом відстеження мічення. Наприклад, тестована сполука (мічена) може бути оцінена на предмет її здатності знижувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з ТАМ-кіназою (тобто стандартною сполукою). Відповідно, здатність тестованої сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з ТАМ-кіназою безпосередньо корелює з її афінністю зв'язування. Навпаки, в деяких інших скринінгових аналізах стандартна сполука є міченою, а випробовувані сполуки неміченими. Відповідно, концентрацію міченої стандартної сполуки відстежують, щоб оцінити конкуренцію між стандартною сполукою і тестованою сполукою, і таким чином встановлюють відносну афінність зв'язування тестованої сполуки.

Синтез

Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані синтетичними процедурами, описаними нижче. Вихідні матеріали і реагенти, що застосовуються для отримання цих сполук і композицій, доступні від комерційних постачальників, таких як Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.) або Bachem (Torrance, Calif.), або отримані методами, відомими фахівцям в цій області техніки, дотримуючись процедур, наведених в посиланнях, як-от Fieser and Fieser's Reagents для Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Ці схеми є всього лише ілюстрацією деяких способів, за допомогою яких можуть бути синтезовані сполуки за цим винаходом, і в ці схеми можуть бути внесені різні модифікації, які будуть запропоновані фахівцю в цій області, який має посилання на цей опис. Вихідні матеріали та проміжні продукти реакції можуть бути виділені і очищені, якщо бажано, з використанням звичайних методик, включаючи, але не обмежуючись ними, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію тощо. Такі матеріали можна охарактеризувати з використанням звичайних засобів, включаючи фізичні константи і дані спектрів.

Якщо не вказано інше, реакції, описані в даному документі, протікають при атмосферному тиску і в діапазоні температур від близько -78 °C до близько 150 °C, більш переважно від близько 0 °C до близько 125 °C, і найбільш переважно при кімнатній температурі (або температурі навколишнього середовища), наприклад, близько 20 °C. Якщо не вказано інше (як у випадку підрування), всі реакції проводять в атмосфері азоту.

Сполуки, розкриті і заявлені в цьому документі, мають асиметричні атоми карбону або кватернізовані атоми нітрогену в своїй структурі і можуть бути отримані за допомогою описаних в даному документі способів синтезу у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів або сумішей енантіомерів і діастереомерів. Сполуки також можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Передбачається, що всі такі поодинокі стереоізомери, рацемати і геометричні ізомери, а також їх суміші входять в обсяг даного винаходу.

Деякі зі сполук за цим винаходом можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, в разі присутності кетону або альдегіду молекула може існувати в енольній формі; в разі присутності аміду молекула може існувати у вигляді імідокислоти; і в разі присутності енаміну, молекула може існувати у вигляді іміну. Всі такі таутомери входять в обсяг винаходу.

Способи отримання і/або розділення та виділення окремих стереоізомерів з рацемічних сумішей або нерацемічних сумішей стереоізомерів добре відомі в цій області техніки. Наприклад, оптично активні (R)- та (S)- ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів або розділені з використанням відомих методик. Енантіомери (R- і S-ізомери) можуть бути розділені способами, відомими фахівцеві в даній області, наприклад, шляхом: утворення діастереомерних солей або комплексів, які можна розділити, наприклад, кристалізацією; шляхом утворення діастереомерних похідних, які можна розділити, наприклад, кристалізацією; селективної реакції одного енантіомеру з енантіомер-специфічним реагентом, наприклад, шляхом ферментативного окислення або відновлення з подальшим розділенням модифікованих і немодифікованих енантіомерів; або газорідинної або рідинної хроматографії в хіральному середовищі, наприклад, на хіральній підкладці, як-от діоксид кремнію зі зв'язаним хіральним лігандом або в присутності хірального розчинника. Слід розуміти, що якщо бажаний енантіомер перетворюється в іншу хімічну сполуку за допомогою однієї з описаних вище процедур розділення, може знадобитися додаткова стадія для вивільнення бажаної енантіомерної форми. Як альтернативний варіант, конкретні енантіомери можуть бути синтезовані асиметричним синтезом з використанням оптично активних реагентів, субстратів, каталізаторів або розчинників або шляхом перетворення енантіомеру в інший шляхом асиметричного перетворення. Для суміші енантіомерів, збагаченої конкретним енантіомером, основний компонент енантіомеру може бути додатково збагачений (із супутньою втратою на виході) шляхом повторної кристалізації.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть існувати в несольватованих, а також в сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Як правило, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей даного винаходу.

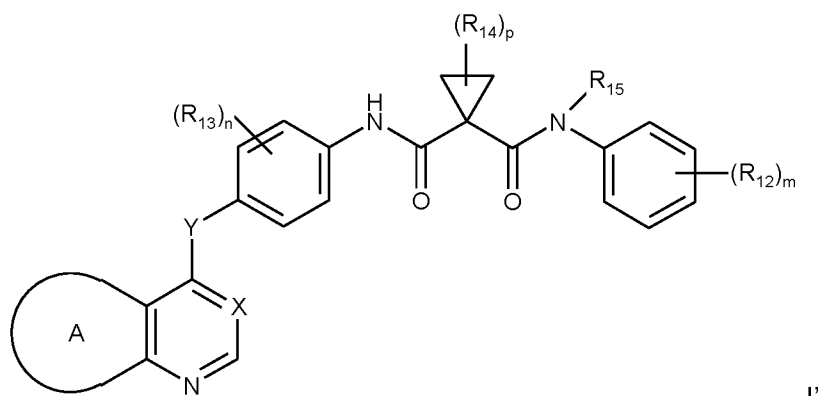
Способи за даним винаходом можуть здійснюватися у вигляді напівбезперервних або безперервних процесів, більш переважно у вигляді безперервних процесів.

Цей винахід, як описано вище, якщо не вказано інше, може бути здійснено в присутності розчинника або суміші двох або більше розчинників. Зокрема, розчинник являє собою водний або органічний розчинник, такий як етероподібний розчинник (наприклад, тетрагідрофуран, метилтетрагідрофуран, діізопропіловий етер, метилтретинний бутиловий етер або дибутиловий етер), аліфатичний вуглеводневий розчинник (наприклад, гексан, гептан або пентан), насичений аліциклічний вуглеводневий розчинник (наприклад, циклогексан або циклопентан) або ароматичний розчинник (наприклад, толуен, о-, м- або п-ксилол, або трет-бутилбензол) або їх суміш.

Вихідні матеріали і реагенти, які не мають свого шляху синтезу, чітко описаного в даному документі, зазвичай доступні з комерційних джерел або їх легко отримати з використанням способів, добре відомих фахівцеві в даній області.

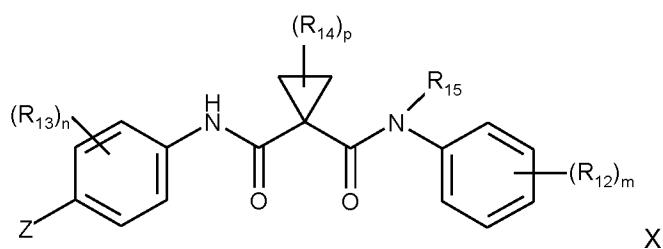
Способи отримання

В одному аспекті у винаході запропоновано спосіб отримання сполуки Формули I':

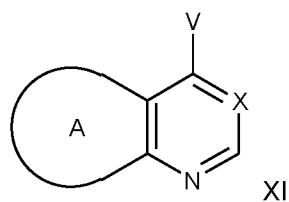


або її фармацевтично прийнятної солі, що включає:
приведення в контакт сполуки формули X:

5



зі сполукою формули XI:

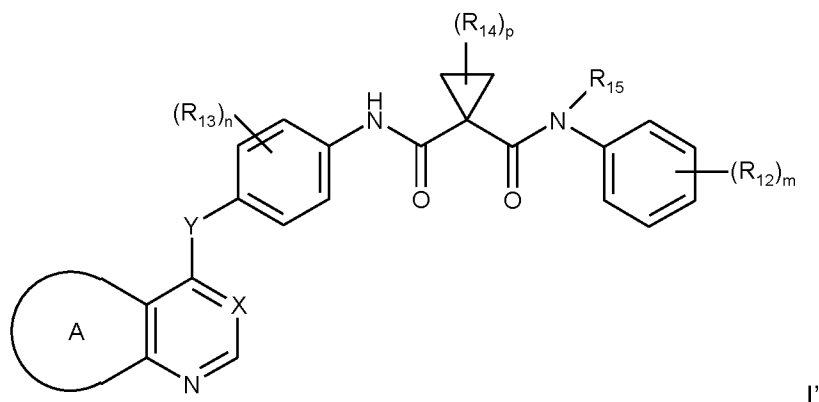


10

де
кільце A, Y, X, R₁₂, R₁₃, R₁₄ і R₁₅ визначені в цьому документі:
Z вибраний з групи, що складається з NH₂, SH і OH; і
V являє собою відхідну групу.

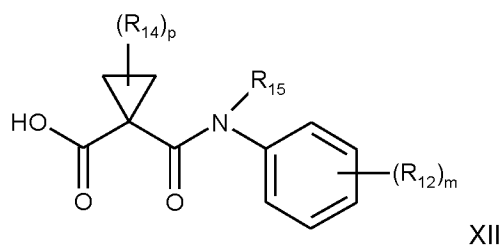
15

В іншому аспекті у винаході запропоновано спосіб отримання сполуки Формули I':

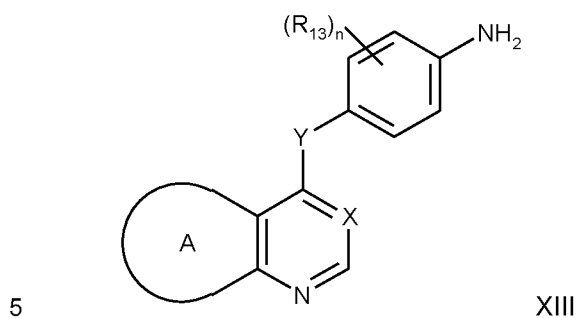


20

або її фармацевтично прийнятної солі, що включає:
приведення в контакт сполуки формули XII:

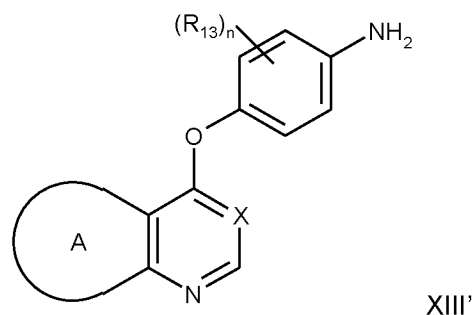


зі сполукою формули XIII:

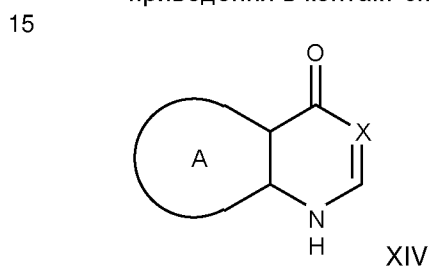


де
кільце A, Y, X, R₁₂, R₁₃, R₁₄ і R₁₅ визначені в цьому документі.

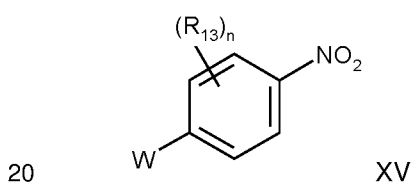
10 В одному варіанті здійснення цього аспекту у винаході запропоновано отримання сполуки формули XIII'



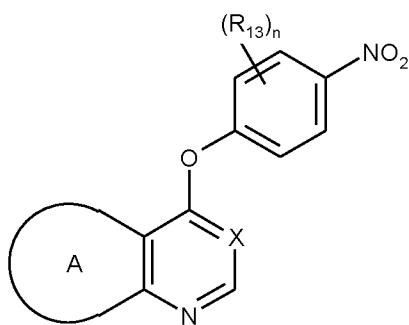
приведення в контакт сполуки формули XIV:



зі сполукою формули XV:



з утворенням сполуки Формули XVI:



XVI

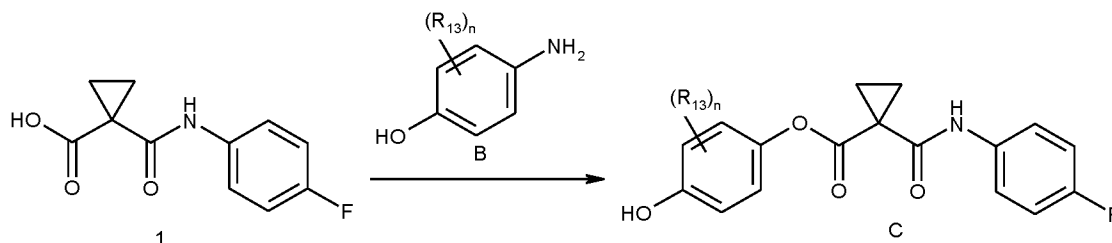
та відновлення сполуки Формули XVI з утворенням сполуки формули XIII,
 Наступні приклади запропоновані для додаткової ілюстрації і не призначені для обмеження
 5 обсягу формули винаходу.

Приклади

Загальні експериментальні процедури:

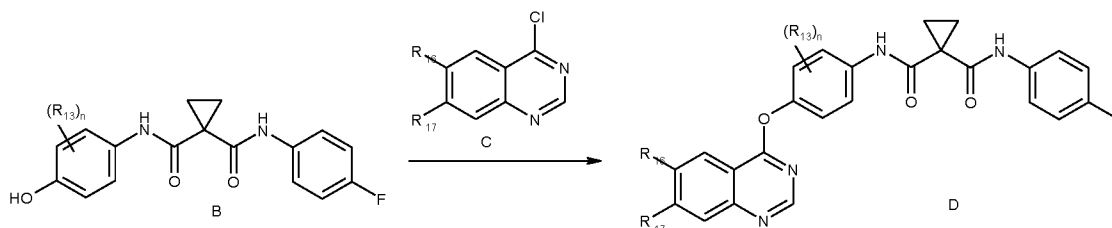
Представлені нижче загальні процедури є прикладами синтезу сполук за цим винаходом.
 Фахівцю в цій області техніки буде зрозуміло, що загальні процедури можуть бути адаптовані
 10 для отримання інших сполук формули I.

Загальна процедура A



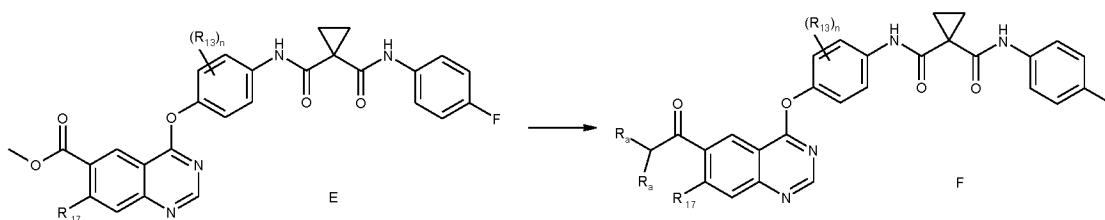
15 Сполука 1 карбонової кислоти може бути перетворена в сполуку формули C шляхом
 сполучення з проміжною сполукою формули B з використанням відомих зв'язуючих реагентів,
 як-от EDCI, DCC, HATU, BOP тощо. Реакція може відбуватися в присутності основи, як-от
 триетиламін, DIEA, піридин тощо. Реакція сполучення також може відбуватися в присутності
 розчинника, як-от ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ тощо.

20 Загальна процедура B



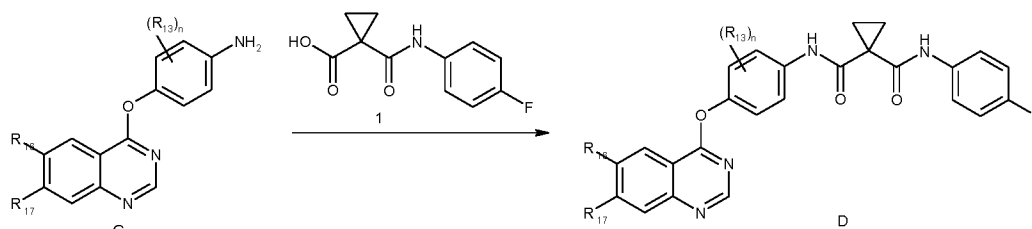
25 Сполука формули B може бути перетворена в сполуку формули D шляхом приведення в
 контакт зі сполукою формули C в присутності сильної основи, як-от трет-бутоксид калію або
 карбонат калію, в полярному органічному розчиннику, як-от ДМСО або ДМФА. Сполука
 формули B також може бути перетворена в сполуку формули D шляхом реакції зі сполукою
 формули C в умовах сполучення перехідних металів. Приклади умов включають палладієвий
 зв'язуючий агент, як-от Pd(OAc)₂, в присутності 1) TrisPhos і анізолу або 2) Xphos, K₃PO₄,
 30 толуену і N-метил-2-піролідину (NMP).

Загальна процедура C



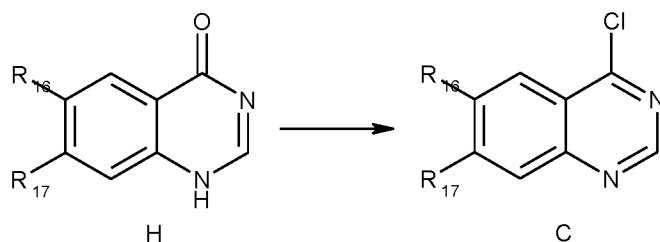
Естери формули Е можуть бути перетворені у відповідні амідні сполуки формули F спочатку гідролізом до відповідної карбонової кислоти, а потім сполученням з аміном формули NH (R_a)₂, де кожен R_a може бути однаковим або різним, або де обидва замісники R_a разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють циклічну структуру. Стадія гідролізу може бути виконана з використанням гідроксидної основи, як-от гідроксид натрію або літію, в полярному розчиннику, як-от вода, метанол, ТГФ, ДМФА, ДМСО або будь-якій їх комбінації. Стадія сполучення може бути виконана з використанням відомих зв'язуючих реагентів, як-от EDCI, DCC, HATU, BOP тощо, в присутності основи, як-от триетиламін, DIEA, піридин тощо, і в присутності розчинника, як-от ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ тощо.

Загальна процедура D



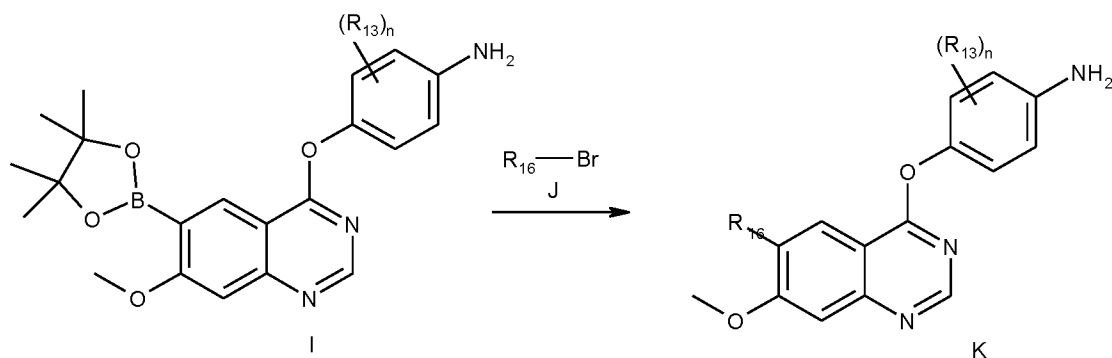
Сполука формули G може бути перетворена в сполуку формули D за допомогою 1) прямого сполучення зі Сполукою 1 або 2) активації фрагмента карбонової кислоти Сполуки 1 з подальшим нуклеофільним заміщенням Формули G. Шлях сполучення може бути виконаний з використанням відомих зв'язуючих реагентів, як-от EDCI, DCC, HATU, BOP тощо, в присутності основи, як-от триетиламін, DIEA, піридин тощо, і в присутності розчинника, як-от ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ тощо. Активація фрагмента карбонової кислоти Сполуки 1 може бути здійснена шляхом першої етерифікації карбонової кислоти Сполуки 1 фенольною сполукою, як-от пентафторфенол або пара-нітрофенол, з використанням засобів, відомих фахівцеві в цій області техніки, для утворення відповідного феноляту. По-друге, в результаті нуклеофільного заміщення активованої Сполуки 1 сполукою Формули G буде отримано сполуку Формули D.

Загальна процедура E



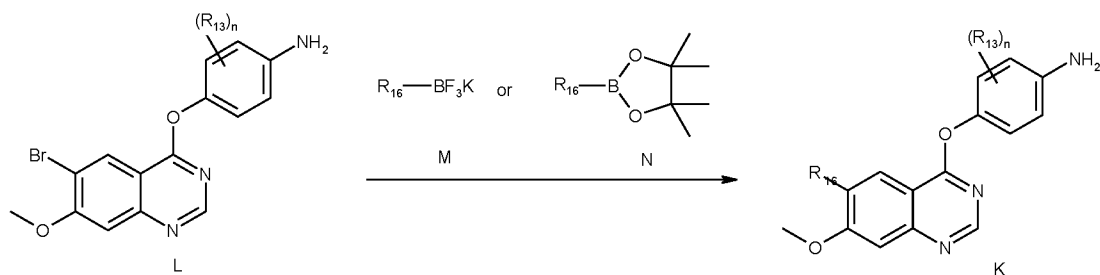
Сполука Формули H може бути перетворена в сполуку Формули C шляхом впливу хлоруючого реагенту, як-от оксалілхлорид, SOCl₂ і POCl₃. Перетворення може бути виконано в присутності розчинника або в чистих умовах.

Загальна процедура F



Сполука Формули І може бути перетворена в сполуку Формули К з використанням хімічних методів сполучення. Наприклад, сполука Формули І може бути приведена в контакт зі сполукою
 5 Формули J в присутності каталізатора перехідного металу, як-от біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) в розчиннику, як-от 1,4-доксан в присутності основи, як-от карбонат натрію, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні.

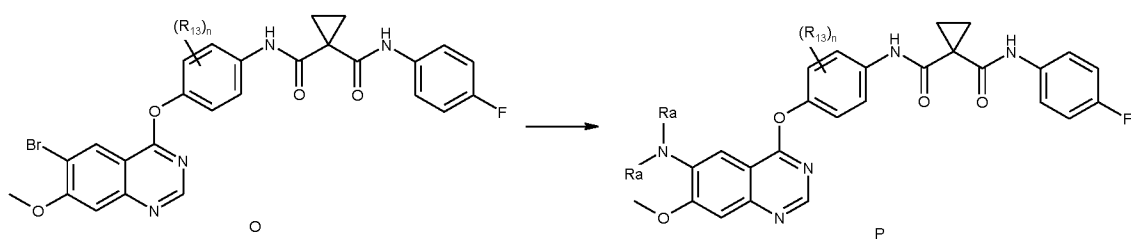
Загальна процедура G



10

Сполука Формули L може бути перетворена в сполуку формули К з використанням хімічних методів сполучення, наприклад, сполука Формули І може бути приведена в контакт зі сполукою
 15 формули M або N в присутності каталізатора перехідного металу, як-от біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II) в розчиннику, як-от 1,4-доксан в присутності основи, як-от карбонат натрію, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні.

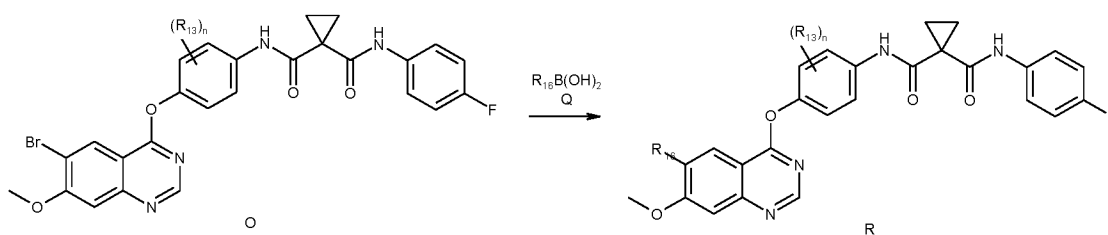
Загальна процедура H



20

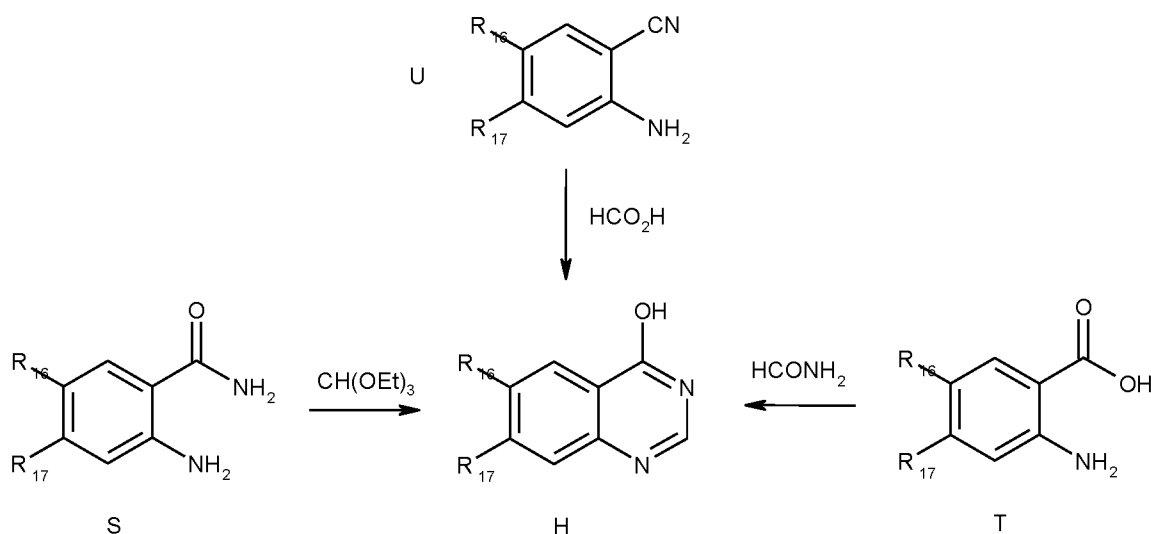
Сполука Формули О може бути перетворена у відповідні аміносполуки Формули Р шляхом
 25 сполучення з аміном формули NH (Ra)₂, де кожен Ra може бути однаковим або різним, або де обидва замісники Ra разом з нітрогеном, до якого вони приєднані, утворюють циклічну структуру. Стадія сполучення може бути виконана з використанням каталізатора перехідного металу, як-от біс(три-трет-бутилфосфін) паладій (0), в присутності основи, як-от K₃PO₄, в полярному розчиннику, як-от ДМФА, ДМСО або ДМА.

Загальна процедура I



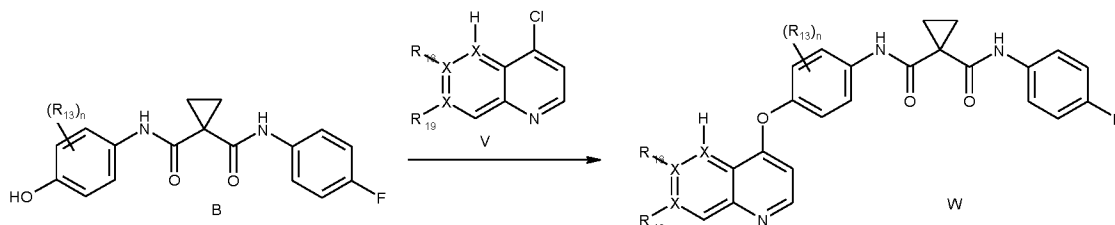
Сполука Формули О також може бути перетворена у сполуку Формули R шляхом сполучення зі сполукою боронової кислоти Формули Q в присутності каталізатора перехідного металу, як-от біс(ди-трет-бутил(4-диметиламінофеніл)фосфін)дихлорпаладій(II), основи, як-от карбонат натрію, і розчинника, як-от 1,4-діоксан, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні.

Загальна процедура J



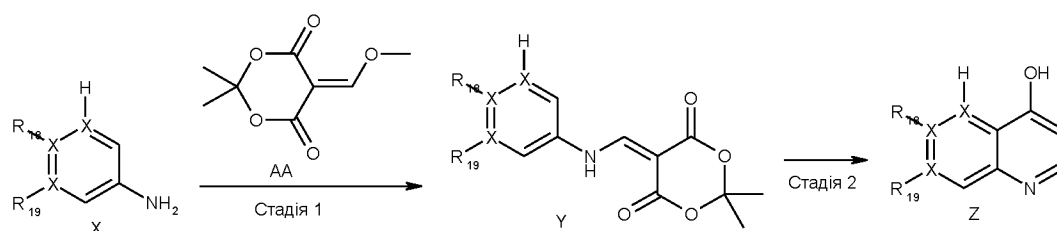
Сполука формули H (представлена в цьому документі як енольний таутомер) також може бути синтезована з ціаносполук Формули U, амідної сполуки формули S або сполуки карбонової кислоти Формули T. Сполука Формули S перетворюється у формулу H в присутності тріетилортоформіату в чистих умовах при підвищених температурах, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні. Сполука Формули T перетворюється у сполуку Формули H в присутності формаїду в чистих умовах при підвищених температурах, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні. Сполука Формули U перетворюється у сполуку Формули H в присутності мурашиної кислоти в чистих умовах при підвищених температурах.

Загальна процедура K



Сполука Формули В може бути перетворена в сполуку Формули W шляхом приведення в контакт зі сполукою формули V, де X являє собою карбон або нітроген, і де R18 і/або R19 відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, в присутності сильної основи, як-от трет-бутоксид калію або карбонат калію, в полярному органічному розчиннику, як-от ДМСО або ДМФА. Сполука формули В також може бути перетворена в сполуку формули W шляхом приведення в контакт зі сполукою формули V в умовах сполучення перехідних металів. Приклади умов включають паладієвий зв'язуючий агент, як-от Pd(OAc)2, в присутності 1) TrixiePhos і анізолу або 2) Xphos, K3PO4, толуену і N-метил-2-піролідину (NMP).

Загальна процедура L



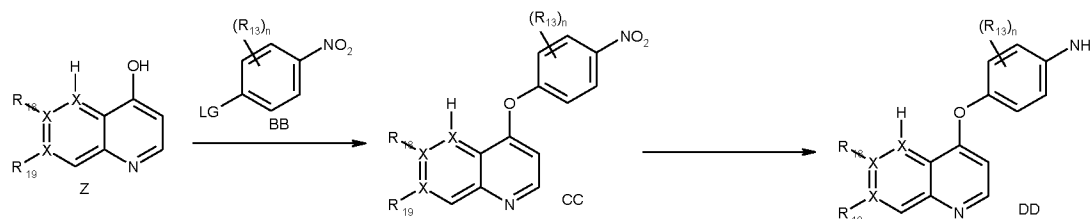
5 Стадія 1

Сполука формули Y може бути отримана шляхом приведення в контакт сполуки формули X, де змінна X являє собою карбон або нітроген, і де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, з ацетальною сполукою Формули AA при підвищених температурах в розчиннику, як-от триметоксиметан або ізопропанол. Сполука формули AA також може бути отримана *in situ* спочатку шляхом приведення в контакт 2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діону в триметоксиметані перед додаванням сполуки Формули X.

10 Стадія 2

Сполука формули Z може бути отримана шляхом інтрациклізації сполуки формули Y при підвищених температурах у високотемпературному розчиннику, як-от дифеніловий етер або даутерм.

15 Загальна процедура M



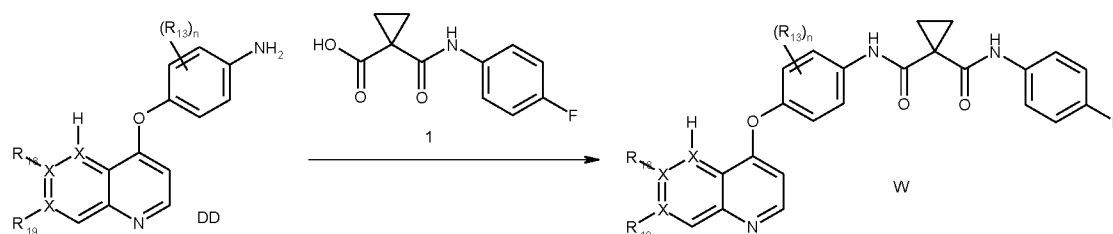
20 Стадія 1

Сполука Формули Z, де X являє собою карбон або нітроген і, де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, може бути перетворена у сполуку Формули CC шляхом приведення в контакт зі сполукою Формули BB, де «LG» являє собою відхідну групу в присутності 1) карбонату цезію або 2) оксиду срібла в розчиннику, як-от ацетонітрил, ДМФА, ДМСО або ДМА.

25 Стадія 2

Нітрогрупа сполуки Формули CC може бути відновлена з отриманням сполуки Формули DD з використанням способів, відомих фахівцям в цій області техніки, як-от газоподібний водень в присутності Pd/C або металу нікелю, або шляхом відновлення металом (залізо) в присутності NH₄Cl в розчиннику, як-от вода, метанол, етанол або їх комбінації.

30 Загальна процедура N

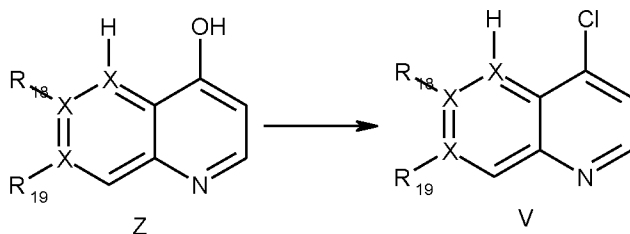


Сполука Формули DD, де X являє собою карбон або нітроген і, де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, може бути перетворена у сполуку Формули W за допомогою 1) прямого сполучення зі Сполукою 1 або 2) активації фрагмента карбонової кислоти Сполуки 1 з подальшим нуклеофільним заміщенням Формули DD. Шлях сполучення може бути виконаний з використанням відомих зв'язуючих реагентів, як-от EDCI, DCC, HATU, BOP тощо, в присутності основи, як-от триетиламін, DIEA, піридин тощо, і в присутності розчинника, як-от ДМФА, ДМА, ДХМ, ТГФ тощо. Активація фрагмента карбонової

кислоти. Сполуки 1 може бути здійснена шляхом першої етерифікації карбонової кислоти Сполуки 1 фенольною сполукою, як-от пентафторфенол або пара-нітрофенол, з використанням засобів, відомих фахівцям в цій області техніки, для утворення відповідного феноляту. По-друге, в результаті нуклеофільного заміщення активованої Сполуки 1 сполукою Формули DD буде отримано сполуку Формули W.

5

Загальна процедура O

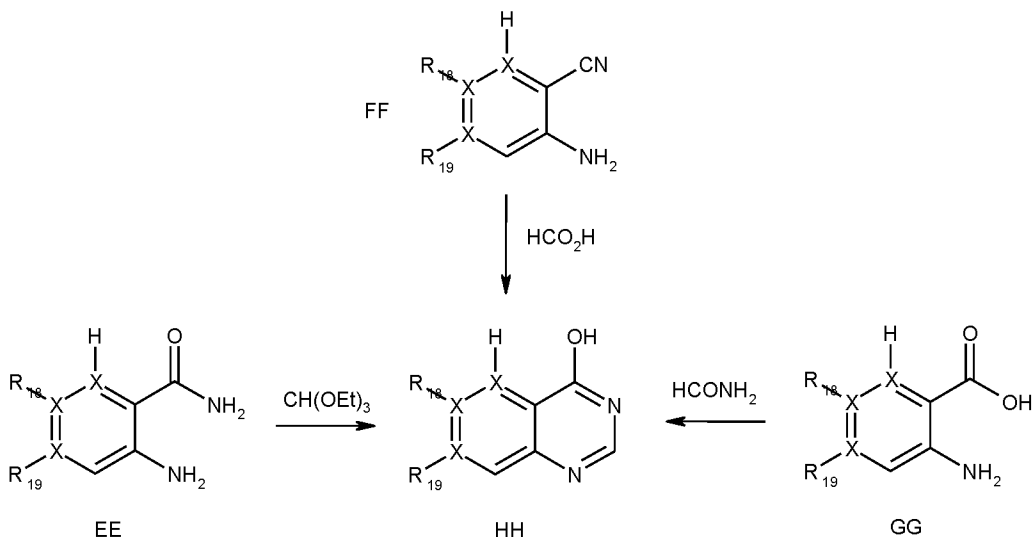


10

Сполука Формули Z, де X являє собою карбон або нітроген і, де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, може бути перетворена у сполуку Формули V шляхом впливу хлоруючого реагенту, як-от оксалілхлорид, SOCl₂ і POCl₃. Перетворення може бути виконано в присутності розчинника або в чистих умовах.

Загальна процедура P

15

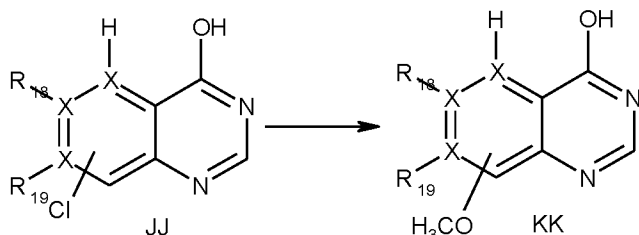


20

Сполука формули HH, де X являє собою карбон або нітроген і, де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, може бути синтезована з ціаносполук Формули FF, амідної сполуки Формули EE або сполуки карбонової кислоти Формули GG. Сполука Формули EE перетворюється у сполуку Формули HH в присутності тріетилортоформіату в чистих умовах при підвищених температурах, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні. Сполука Формули GG перетворюється в сполуку Формули HH в присутності формаміду в чистих умовах при підвищених температурах, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні. Сполука Формули FF перетворюється в сполуку Формули HH в присутності мурашиної кислоти в чистих умовах при підвищених температурах.

25

Загальна процедура Q



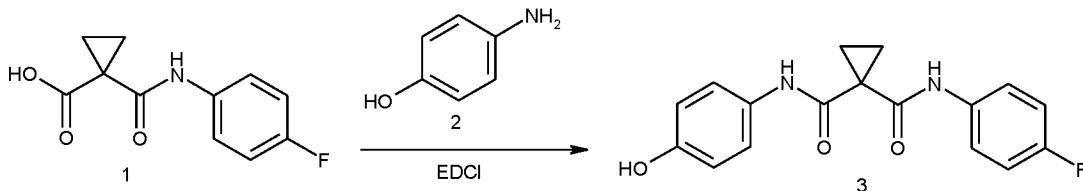
30

Сполука Формули JJ, де X являє собою карбон або нітроген і, де R₁₈ і/або R₁₉ відсутні, коли змінна X, до якої вони приєднані, являє собою нітроген, може бути перетворена в сполуку формули KK шляхом приведення в контакт з NaOCH₃ в розчиннику, переважно безводному метанолі при підвищеній температурі, необов'язково при мікрохвильовому опроміненні.

5 Наведені нижче конкретні приклади представлені для подальшого розуміння винаходу і жодним чином не призначені для обмеження обсягу винаходу.

Конкретні експериментальні процедури:

Приклад 1: N-(4-Фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (3)



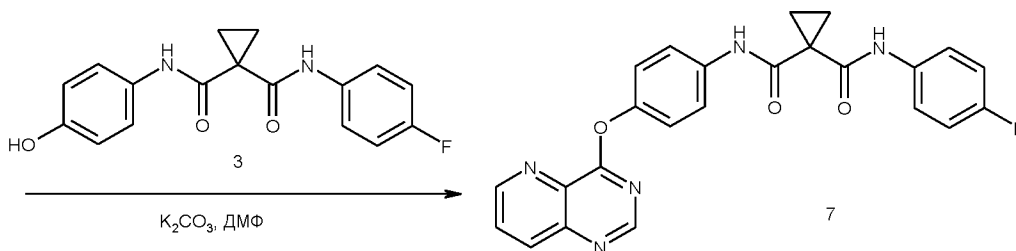
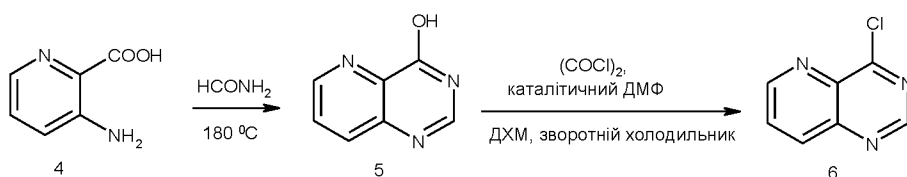
10

N-(4-Фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (3): До розчину сполуки 1 (10 г, 44,80 ммоль, 1 екв.) і сполуки 2 (5,87 г, 53,8 ммоль, 1,2 екв.) в диметилацетаміді (DMA) (60 мл) додавали 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-амін гідрохлорид (EDCI) (10,31 г, 53,8 ммоль, 1,2 екв.). Суміш інтенсивно перемішували при 20 °С до завершення реакції. Суміш виливали у водний (водн.) насичений NaHCO₃ (400 мл) і екстрагували з використанням EtOAc (4 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водн. насиченим NaCl (100 мл), сушили над безводним (безводн.) Na₂SO₄ і упарювали. Було отримано сполуку 3 (21 г, неочищений) (чистота 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,16 (уш. с, 1H), 9,72 (уш. с, 1H), 7,61 (дд, 2H), 7,34 (д, 2H), 7,13 (т, 2H) 6,68 (д, 2H), 1,42 (с, 4H); МС (EI) для C₁₇H₁₅FN₂O₃, знайдено 314,9 (M⁺).

15

20

Приклад 2: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-(4-піридо[3,2-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (7)



25

Піридо[3,2-d]піримідин-4-ол (5): Суміш сполуки 4 (1,0 г, 7,2 ммоль) у формаміді (2,5 мл) перемішували при 140 °С протягом 1 години, потім при 170 °С протягом 1 години і, нарешті, при 180 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Отриману суспензію фільтрували, тверду речовину промивали водою і суспендували в MeOH. Суспензію фільтрували, тверду речовину промивали ДХМ, а потім гексанами і сушили у вакуумі з отриманням сполуки 5 у вигляді коричневої твердої речовини (280 мг, вихід 26%). МС для C₇H₅N₃O, знайдено 148 (M⁺).

30

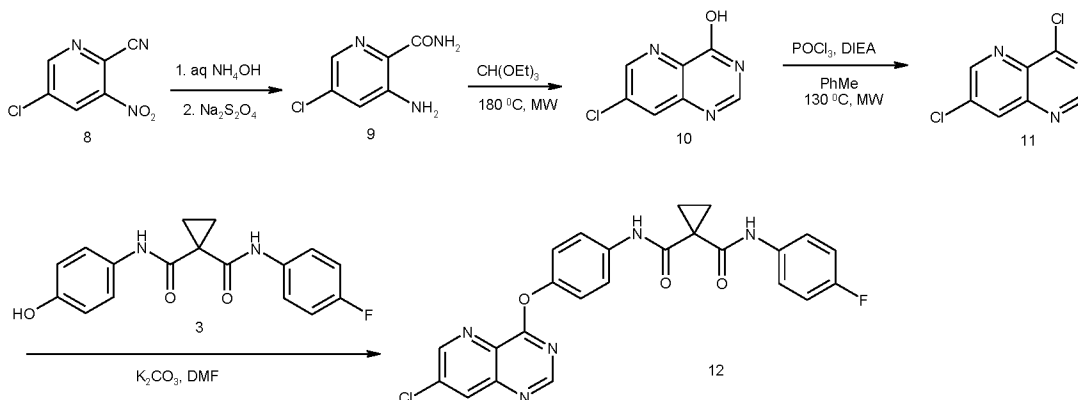
4-Хлорпіридо[3,2-d]піримідин (6): До суміші сполуки 5 (160 мг, 1,1 ммоль) і ДМФА (1 крапля) в сухому ДХМ (2,0 мл) по краплях додавали оксалілхлорид (0,24 мл, ~ 2,5 екв.), і отриману суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш упарювали і залишок обробляли холодним водн. насиченим NaHCO₃ (<10 °С), а потім екстрагували EtOAc (3х). Об'єднані екстракти сушили над безводним Na₂SO₄ і упарювали з отриманням сполуки 6 у вигляді коричневої твердої речовини (83 мг, чистота ~ 90%, вихід ~ 40%). Матеріал використовували без подальшого очищення на наступних стадіях. МС для C₇H₄ClN₃, знайдено

40

166 (MH⁺).

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-(4-піrido[3,2-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (7): Суміш сполуки 6 (39 мг, 0,24 ммоль), сполуки 3 (63 мг, 0,2 ммоль) і K₂CO₃ (76 мг, 0,55 ммоль) у ДМФА (1,0 мл) перемішували при 80 °С протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали воду. Отриману суспензію фільтрували, тверду речовину промивали водою і сушили у вакуумі з отриманням неочищеної сполуки 7 у вигляді коричневої твердої речовини (89 мг, чистота ~ 90%). Неочищену сполуку 7 (80 мг) піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи 0-100% EtOAc в гексані, з отриманням чистої сполуки 7 у вигляді білої твердої речовини (70 мг, вихід 79%). МС для C₂₄H₁₈FN₅O₃, знайдено 444 (MH⁺).

Приклад 3: 1-N-[4-(7-Хлорпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (12)



3-аміно-5-хлорпіколінамід (9): До сполуки 8 (1,83 г, 10,0 ммоль) у воді (20 мл) додавали 28% водн. NH₄OH (4,0 мл, 28,5 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали гідросульфід натрію (10,0 г, 85%, 57,3 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Жовтий осад збирали вакуумною фільтрацією з отриманням сполуки 9 у вигляді жовтої твердої речовини (0,77 г, вихід 45 %). МС для C₆H₆ClN₃O, знайдено 172 (MH⁺).

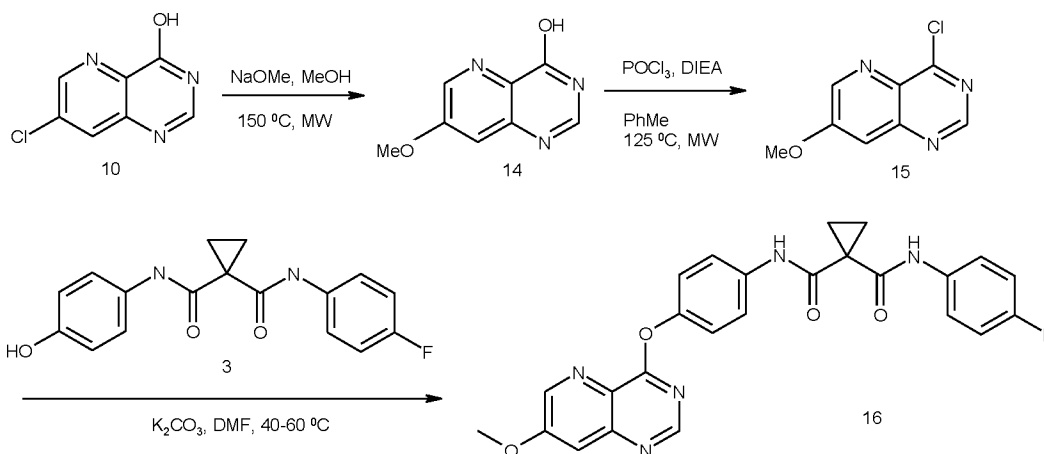
7-Хлорпіrido[3,2-d]піримідин-4-ол (10): Суспензію сполуки 9 (220 мг, 1,27 ммоль) в тріетилортоформіаті (2,5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 180 °С протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури коричневий осад збирали вакуумною фільтрацією і промивали гексаном, з отриманням сполуки 10 (220 мг, вихід 95 %). МС для C₇H₄ClN₃O, знайдено 182 (MH⁺).

4,7-Дилорпіrido[3,2-d]піримідин (11): До суміші сполуки 10 (90 мг, 0,5 ммоль) в толуені (4 мл) додавали DIEA (0,25 мл, 1,44 ммоль) і оксихлорид фосфору (0,15 мл, 1,64 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш упарювали, а отриманий залишок піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи 0-80 % EtOAc в гексані, з отриманням сполуки 11 у вигляді білих кристалів (71 мг, вихід 71 %). МС для C₇H₃Cl₂N₃, знайдено 200 (MH⁺).

1-N-[4-(7-Хлорпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (12): Сполуку 12 отримували зі сполуки 11 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для C₂₄H₁₇ClFN₅O₃, знайдено 478 (MH⁺).

1-N-[4-(7-Бромпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (13). Сполуку 13 отримували способом, аналогічним способу отримання сполуки 12 в Прикладі 3, починаючи послідовність реакцій з 5-бром-3-нітропіколінонітрилу замість сполуки 8. МС для C₂₄H₁₇BrFN₅O₃, знайдено 522 (MH⁺).

Приклад 4: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (16)

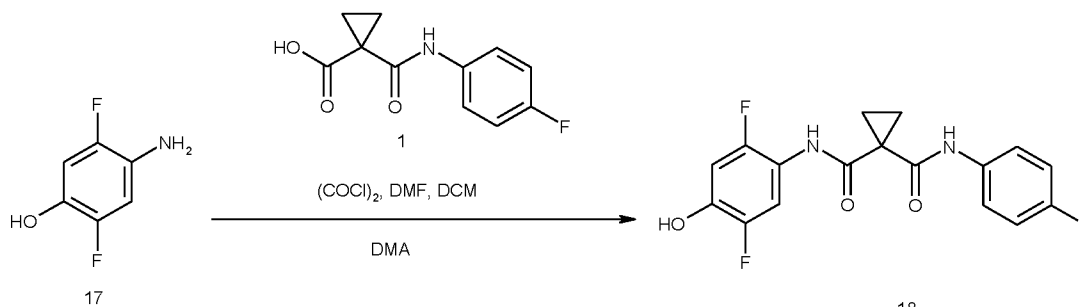


7-Метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-ол (14): В посудину для мікрохвильової обробки завантажували сполуку 10 (220 мг, 1,22 ммоль) і 1,0 М розчин метоксиду натрію в метанолі (6,5 мл, 6,5 ммоль). Посудину закривали і опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 150 °С протягом 90 хв. Реакцію нейтралізували водн. насиченим NH_4Cl (5 мл), упарювали і розбавляли холодною водою. Отриманий осад збирали вакуумною фільтрацією і сушили в вакуумі з отриманням сполуки 14 у вигляді брудно-білої твердої речовини (183 мг, вихід 85 %). МС для $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, знайдено 178 (МН⁺).

4-Хлор-7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин (15): Сполуку 15 отримували зі сполуки 14 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$, знайдено 196 (МН⁺).

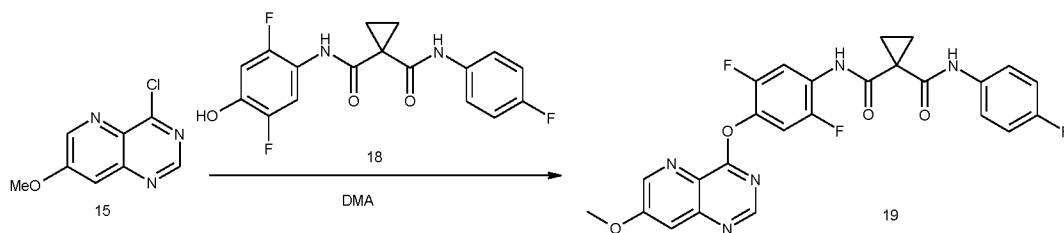
-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (16): Сполуку 16 отримували зі сполуки 15 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4$, знайдено 474 (МН⁺).

Приклад 5: N-(2,5-Дифтор-4-гідроксифеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (18)



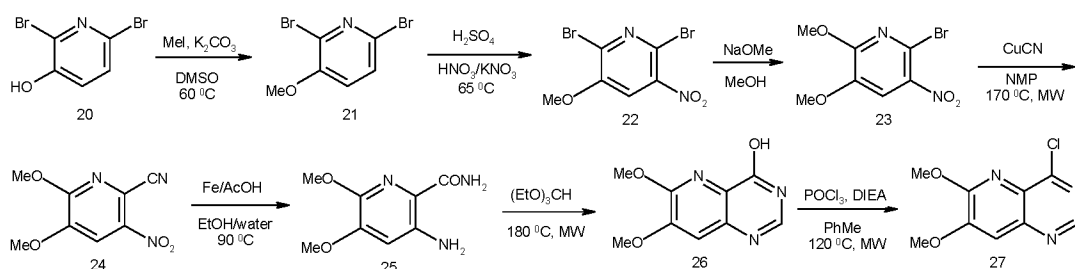
N-(2,5-Дифтор-4-гідроксифеніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (18): До розчину сполуки 1 (242,87 мг, 1,03 ммоль, 1,5 екв.) у ДХМ (10 мл) додавали $(\text{COCl})_2$ (157,45 мг, 1,24 ммоль, 1,8 екв.), а потім ДМФА (68,91 мкмоль, 5,30 мкл, 0,1 екв.). Суміш перемішували протягом 1 години при 15 °С. До суміші додавали розчин сполуки 17 (100 мг, 689,15 мкмоль, 1,0 екв.) у ДМА (6 мл), і отриману суміш перемішували протягом 1 години при 15 °С. Реакцію гасили водним NaHCO_3 (50 мл), екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані екстракти промивали водним насиченим NaCl (2 × 100 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH в ДХМ) з утворенням сполуки 18 у вигляді коричневої твердої речовини (180 мг, 67.1% вихід). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) Δ 10,32 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,66-7,54 (м, 3H), 7,16 (т, 2H), 6,83 (дд, 1H), 1,61-1,48 (м, 4H); МС для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, знайдено 350,9 (МН⁺).

Приклад 6: 1-N'-[2,5-Дифтор-4-(7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (19)



1-N'-[2,5-Дифтор-4-(7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (19): Сполуку 19 отримували зі сполуки 15 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{25}H_{18}F_3N_5O_4$, знайдено 510 (МН⁺).

Приклад 7: 4-Хлор-6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин (27)



2,6-Дибром-3-метоксипіридин (21): До розчину сполуки 20 (2,62 г, 10,4 ммоль) в ДМСО (4,5 мл) додавали K_2CO_3 (1,35 г, 9,8 ммоль) і метилйодид (2,2 мл, 35,3 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1 години. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (50 мл) і фільтрували. Отримані тверді речовини промивали крижаною водою і сушили у вакуумі з отриманням сполуки 21 (2,5 г, вихід 90 %). МС для $C_6H_5Br_2NO$, знайдено 268 (МН⁺).

2,6-Дибром-3-метокси-5-нітропіридин (22): До кінц. H_2SO_4 (15 мл) при 0 °С додавали азотну кислоту (67%, 4,0 мл) і KNO_3 (2,0 г), а потім сполуку 21 (2,0 г, 7,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом ночі, після чого її виливали на колотий лід і обережно нейтралізували твердим Na_2CO_3 , потім екстрагували $EtOAc$ (2 рази). Об'єднані органічні екстракти упарювали та отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0-80% $EtOAc$ у гексанах) з отриманням сполуки 22 (732 мг, вихід 31 %).

2-Бром-5,6-диметокси-3-нітропіридин (23): До розчину сполуки 22 (200 мг, 0,64 ммоль) в безводному $MeOH$ (6 мл) додавали $NaOMe$ (46 мг, 0,85 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім упарювали під вакуумом. Отриманий залишок промивали водою і фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали крижаною водою і сушили у вакуумі з отриманням сполуки 23 (150 мг, вихід 89 %).

5,6-Диметокси-3-нітропіколінонітрил (24): Суміш сполуки 23 (150 мг, 0,57 ммоль) і $CuCN$ (170 мг, 1,90 ммоль) в NMP (5 мл) нагрівали при 170 °С під впливом мікрохвильового випромінювання протягом 10 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали в крижану воду, отриману суспензію фільтрували, промивали водою і ресуспендували в гарячому $EtOAc$ протягом 30 хв. Отриману суміш фільтрували через $Celite®$, і фільтрат упарювали у вакуумі з отриманням сполуки 24, яку використовували без додаткового очищення.

3-Аміно-5,6-диметоксипіколінамід (25): Сполуку 24 змішували з Fe (130 мг, 2,0 ммоль), $AcOH$ (0,4 мл, 6,7 ммоль), водою (6 мл) і $EtOH$ (14 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом 20 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Значення рН доводили водним 28% NH_4OH до лужного стану. Отриману суміш фільтрували через $Celite®$. Летючі органічні речовини видаляли з фільтрату під вакуумом, і отриману суміш екстрагували $EtOAc$ (2 рази). Об'єднані екстракти $EtOAc$ упарювали, і отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0-100% $EtOAc$ в гексанах) з отриманням сполуки 25 у вигляді брудно-білої твердої речовини (49 мг, вихід 44% за 2 стадії). МС для $C_8H_{11}N_3O_3$, знайдено 198 (МН⁺).

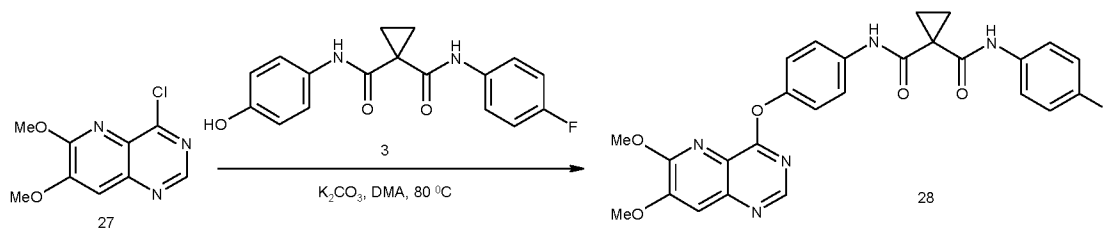
6,7-Диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-ол (26): Сполуку 26 отримували зі сполуки 25 способом, аналогічним способу отримання сполуки 10 зі сполуки 9 на стадії 2 в Прикладі 3. МС для $C_9H_9N_3O_3$, знайдено 208 (МН⁺).

6,7-Диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-ол (27): Сполуку 27 отримували зі сполуки 26

способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $C_9H_8ClN_3O_2$, знайдено 226 (МН+).

Приклад 8: 1-N-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (28)

5



1-N-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (28): Сполуку 28 отримували зі сполуки 27 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{26}H_{22}FN_5O_5$, знайдено 504 (МН+).

Наступні сполуки були отримані зі сполуки 27 способом, аналогічним способу отримання сполуки 28 в Прикладі 8, з використанням відповідно заміщених N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамідів, які були синтезовані з використанням способів, аналогічних тим, які були використані в Прикладі 1 або Прикладі 5.

1-N'-[3-Хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (29): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, знайдено 538 (МН+).

1-N'-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (30): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, знайдено 522 (МН+).

1-N'-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (31): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, знайдено 522 (МН+).

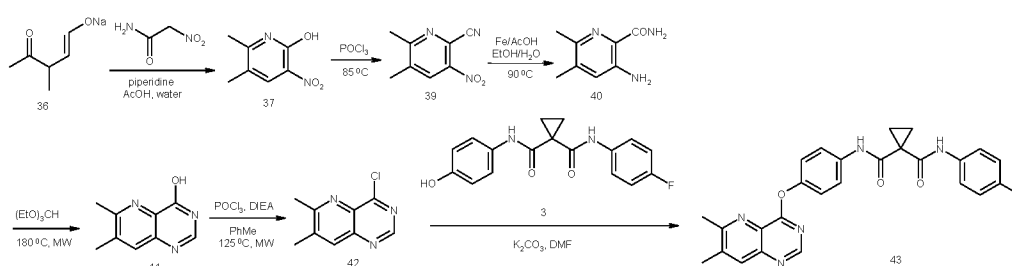
1-N'-[2-Хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (32): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, знайдено 538 (МН+).

1-N'-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-метилфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (33): МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{24}FN_5O_5$, знайдено 518 (МН+).

1-N'-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,3-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (34): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, знайдено 540 (МН+).

1-N'-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (35): МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, знайдено 540 (МН+).

Приклад 9: 1-N-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (43)



40

5,6-Диметил-3-хлорхінолін-2-ол (37): Сполуку 37 було отримано модифікацією відомих способів отримання 3-ціанопіридинонів з приведення в контакт сполук, подібних сполуці 36, з 2-ціаноацетамідом (J. Med. Chem. 2005, 48(6), 1948-1964). 2-ціаноацетамід замінювали 2-нітроацетамідом (1,7 г, 16,3 ммоль) і приводили в контакт зі сполукою 36 (2,0 г, 14,7 ммоль) з утворенням сполуки 37 (780 мг, вихід 32%). МС для $C_7H_8N_2O_3$, знайдено 169 (МН+).

2-Хлор-5,6-диметил-3-нітропіридин (38): Суміш сполуки 37 (330 мг, 1,96 ммоль) і $POCl_3$ (1,5

мл) перемішували при 85 °С протягом 4 годин. Суміш упарювали під вакуумом, обробляли крижаною водою, нейтралізували насиченим водн. розчином NaHCO_3 і екстрагували EtOAc (3 рази). Об'єднані екстракти EtOAc упарювали, і залишок піддавали фільтруванню через силікагель, елюючи ДХМ, з отриманням сполуки 38 (310 мг, вихід 85 %). МС для $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$, знайдено 187 (МН+).

5,6-диметил-3-нітропіколінонітрил (39): Суміш сполуки 38 (230 мг, 1,23 ммоль) і CuCN (440 мг, 4,91 ммоль) в NMP (8 мл) нагрівали при 180 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 60 хв. Додавали EtOAc (40 мл) і отриману суміш фільтрували. Фільтрат промивали водою і упарювали під вакуумом з отриманням сполуки 39, забрудненої NMP , яку використовували без додаткового очищення. МС для $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, знайдено 178 (МН+).

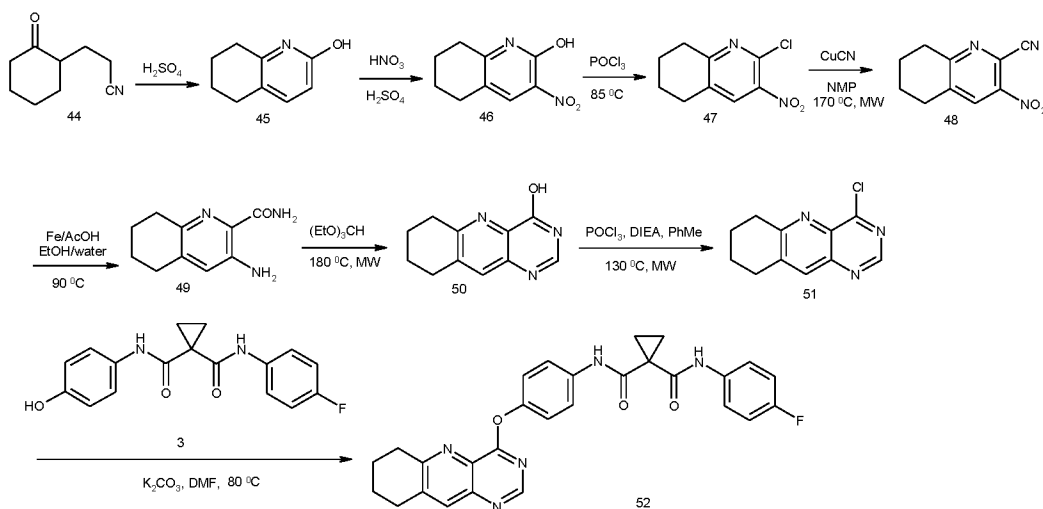
3-аміно-5,6-диметилпіколінамід (40): Неочищену сполуку 39 змішували з Fe (240 мг, 4,28 ммоль), AcOH (1,0 мл, 16,7 ммоль), водою (5 мл) і EtOH (16 мл). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 30 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Значення рН доводили до основного за допомогою 28 % водн. NH_4OH , і суміш упарювали у вакуумі для видалення летючих органічних речовин. Отриману суміш фільтрували через Celite® і фільтрат екстрагували EtOAc (3 рази). Об'єднані екстракти EtOAc сушили над безводним Na_2SO_4 й упарювали з отриманням сполуки 40, все ще забрудненої NMP з попередньої реакції. МС для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$, знайдено 166 (МН+).

6,7-Диметилпіrido[3,2-d]піримідин-4-ол (41): Сполуку 41 отримували зі сполуки 40 способом, аналогічним способу отримання сполуки 10 зі сполуки 9 на стадії 2 в Прикладі 3. МС для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$, знайдено 176 (МН+).

4-Хлор-6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин (42): Сполуку 42 отримували зі сполуки 41 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$, знайдено 194 (МН+).

1-N-[4-(6,7-Диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (43): Сполуку 43 отримували зі сполуки 42 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$, знайдено 472 (МН+).

Приклад 10: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (52)



5,6,7,8-Тетрагідрохінолін-2-ол (45): Сполуку 44 (2,0 г, 13 ммоль) по краплях додавали до крижаного H_2SO_4 (12 мл), і отриману суміш перемішували протягом 3 годин при нагріванні до кімнатної температури. Потім реакційну суміш виливали на лід, нейтралізували концентрованим NH_4OH і екстрагували ДХМ (2 рази). Об'єднані органічні шари сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували через Celite® і упарювали з отриманням сполуки 45 у вигляді білої твердої речовини (1,04 г, вихід 54%), яку використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. МС для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$, знайдено 150 (МН+).

3-нітро-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-2-ол (46): Азотну кислоту (0,5 мл, 67%) повільно додавали при 5 °С до розчину сполуки 45 (900 мг, 6,04 ммоль) в H_2SO_4 (8 мл, 98%), підтримуючи температуру нижче 15 °С. Суміш перемішували при 5 °С ще 1 годину, а потім виливали на лід. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили з отриманням сполуки 46 (766 мг). Фільтрат екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним MgSO_4 і

упарювали з отриманням додаткових 280 мг сполуки 46 (загальний вихід 89%). МС для $C_9H_{10}N_2O_3$, знайдено 195 (МН+).

2-Хлор-3-нітро-5,6,7,8-тетрагідрохінолін (47): $POCl_3$ (4 мл) додавали до сполуки 46 (766 мг, 3,95 ммоль), і суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Після упарювання реакційної суміші отриманий залишок розподіляли між водним насиченим $NaHCO_3$ і ДХМ. Органічний шар один раз промивали водн. насиченим $NaCl$, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали з отриманням сполуки 47, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. МС для $C_9H_9ClN_2O_2$, знайдено 213 (МН+).

3-нітро-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-2-карбонітрил (48): Суміш сполуки 47 (106 мг, 0,5 ммоль) і $CuCN$ (90 мг, 1,0 ммоль) в NMP (2,0 мл) нагрівали при 170 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 20 хвилин. Додавали ще одну порцію $CuCN$ (40 мг) і продовжували опромінення ще протягом 40 хв. Отриману суміш виливали в крижану воду (20 мл) і екстрагували $EtOAc$ (2 рази). Об'єднані екстракти $EtOAc$ сушили над безводним Na_2SO_4 й упарювали з отриманням сполуки 48, яку використовували без додаткового очищення. МС для $C_{10}H_9N_3O_2$, знайдено 204 (МН+).

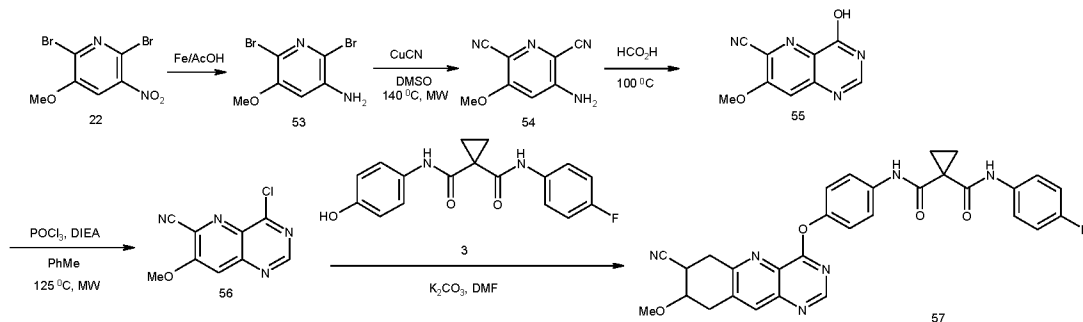
3-аміно-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-2-карбоксамід (49): Неочищену сполуку 48 змішували з Fe (140 мг, 2,5 ммоль), $AcOH$ (0,4 мл, 6,7 ммоль), водою (6 мл) і $EtOH$ (14 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом 20 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури. Значення рН отриманої суміші доводили до основного за допомогою 28% водн. NH_4OH . Летючі органічні розчинники видаляли під вакуумом. Отриману суміш фільтрували через $Celite®$, фільтрат упарювали і потім екстрагували $EtOAc$ (2 рази). Об'єднані екстракти $EtOAc$ сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали з отриманням сполуки 49 у вигляді коричневої твердої речовини (83 мг, вихід 87% за 2 стадії). МС для $C_{10}H_{13}N_3O$, знайдено 192 (МН+).

6,7,8,9-Тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ол (50): Сполуку 50 отримували зі сполуки 49 способом, аналогічним способу отримання сполуки 10 зі сполуки 9 на стадії 2 в Прикладі 3. МС для $C_{11}H_{11}N_3O$, знайдено 202 (МН+).

4-Хлор-6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін (51): Сполуку 51 отримували зі сполуки 50 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $C_{11}H_{10}ClN_3$, знайдено 220 (МН+).

1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (52): Сполуку 52 отримували зі сполуки 51 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{28}H_{24}FN_5O_3$, знайдено 498 (МН+).

Приклад 11: 1-N-[4-(6-ціано-7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (57)



2,6-Дибром-5-метоксипіридин-3-амін (53): До сполуки 22 (360 мг, 1,15 ммоль) додавали $AcOH$ (4 мл), а потім порошок Fe (260 мг, 4,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин та потім виливали у крижану воду. Значення рН отриманої суміші доводили до 7 за допомогою Na_2CO_3 . Отримані тверді речовини фільтрували, а потім промивали ДХМ. Фільтрат сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали з отриманням неочищеної сполуки 53 (340 мг, вихід ~ 100%). МС для $C_6H_6Br_2N_5O$, знайдено 283 (МН+).

3-Аміно-5-метоксипіридин-2,6-дикарбонітрил (54): Суміш сполуки 53 (270 мг, 0,96 ммоль) і $CuCN$ (260 мг, 2,89 ммоль) в $DMSO$ (4,5 мл) нагрівали при 140 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 60 хв. Додавали $EtOAc$ (40 мл) і отриману суспензію фільтрували. Фільтрат $EtOAc$ промивали водою і упарювали під вакуумом. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (0-100% $EtOAc$ в ДХМ) з утворенням сполуки 54 (78 мг, вихід 47%). МС для $C_8H_6N_4O$, знайдено 173 (М-Н).

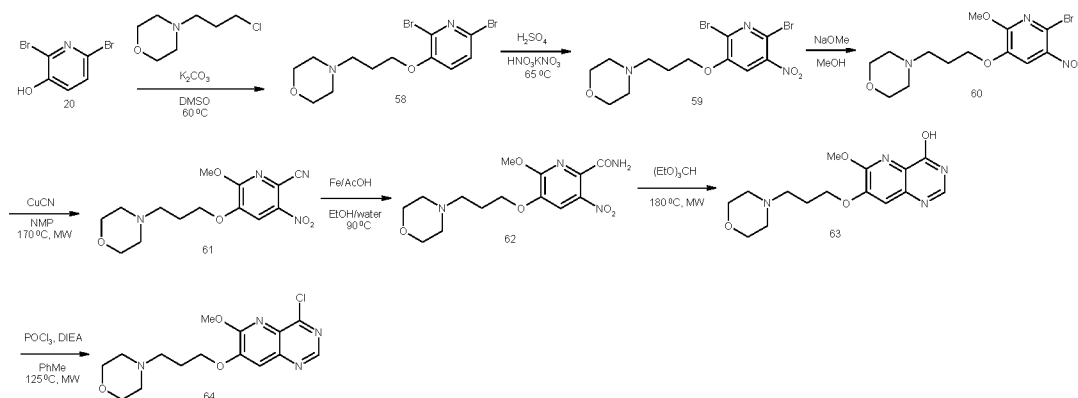
4-гідрокси-7-метоксипіридо[3,2-d] піримідин-6-карбонітрил (55): Сполуку 54 (70 мг, 0,40 ммоль) в мурашиній кислоті (1,2 мл, > 95%) перемішували при 100-110 °С протягом 3 днів і

упарювали до твердої речовини. Тверду речовину промивали EtOAc і сушили з отриманням сполуки 55 (52 мг, вихід 64%). МС для $C_9H_6N_4O_2$, знайдено 203 (MH⁺).

4-Хлор-7-метоксипіrido[3,2-d] піримідин-6-карбонітрил (56): Сполуку 56 отримували зі сполуки 55 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $C_9H_5ClN_4O$, знайдено 221 (MH⁺).

1-N'-[4-(6-ціано-7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (57): Сполуку 57 отримували зі сполуки 56 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{26}H_{19}FN_6O_4$, знайдено 499 (MH⁺).

Приклад 12: 4-(3-((4-Хлор-6-метоксипіrido[3,2-d] піримідин-7-іл)окси)пропіл)морфолін (64)



4-(3-((2,6-Дибромпіридин-3-іл)окси)пропіл)морфолін (58): Сполуку 58 синтезували зі сполуки 20 способом, аналогічним тому, який використовували для перетворення сполуки 20 в сполуку 21 на стадії 1 Прикладу 7, замінюючи MeI 4-(3-хлорпропіл)морфоліном. МС (ІЕУ) для $C_{12}H_{16}Br_2N_2O_2$, знайдено 379 (MH⁺).

4-(3-((2,6-Дибром-5-нітропіридин-3-іл)окси)пропіл)морфолін (59): Сполуку 59 синтезували зі сполуки 58 способом, аналогічним способу, використаному для перетворення сполуки 21 у сполуку 22 в Прикладі 7:

4-(3-((6-Бром-2-метокси-5-нітропіридин-3-іл)окси)пропіл)морфолін (60): Сполуку 60 синтезували зі сполуки 59 способом, аналогічним способу, використаному для перетворення сполуки 22 у сполуку 23 в Прикладі 7:

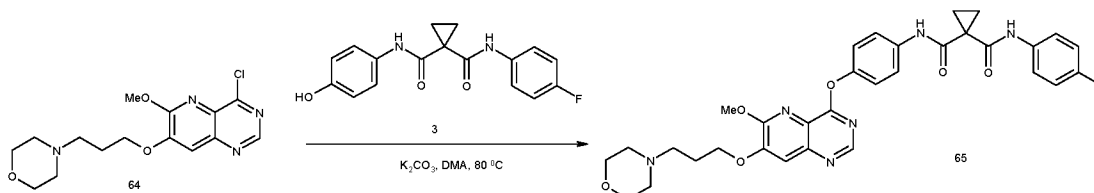
6-Метокси-5-(3-морфолінопропокси)-3-нітропіколінонітрил (61): Сполуку 61 синтезували зі сполуки 60 способом, аналогічним способу, використаному для перетворення сполуки 23 у сполуку 24 в Прикладі 7:

6-Метокси-5-(3-морфолінопропокси)-3-нітропіколінамід (62): Сполуку 62 синтезували зі сполуки 61 способом, аналогічним способу, використаному для перетворення сполуки 24 у сполуку 25 в Прикладі 7: МС (ІЕУ) для $C_{14}H_{22}N_4O_4$, 311 (MH⁺).

6-Метокси-7-(3-морфолінопропокси)піrido [3,2-d]піримідин-4-ол (63): Сполуку 63 отримували зі сполуки 62 способом, аналогічним способу отримання сполуки 10 зі сполуки 9 на стадії 2 в Прикладі 3. МС (ІЕУ) для $C_{15}H_{20}N_4O_4$, 321 (MH⁺).

4-(3-((4-Хлор-6-метоксипіrido[3,2-d] піримідин-7-іл)окси)пропіл)морфолін (64): Сполуку 64 отримували зі сполуки 63 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС (ІЕУ) для $C_{15}H_{19}Cl_4O_3$, знайдено 339 (MH⁺).

Приклад 13: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (65)



1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (65): Сполуку 65 отримували зі сполуки 64 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС

для $C_{32}H_{33}FN_6O_6$, знайдено 617 (МН+).

Наступні сполуки були отримані зі сполуки 64 способом, аналогічним способу отримання сполуки 65 в Прикладі 13, з використанням відповідно заміщених N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамідів, які були синтезовані з використанням способів, аналогічних тим, які були використані в Прикладі 1 або Прикладі 5:

1-N'-[3-Хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (66): МС (ІЕУ) для $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, знайдено 651 (МН+).

1-N'-[3-Фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (67): МС (ІЕУ) для $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, знайдено 635 (МН+).

1-N-(4-Фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-3-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (68): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 3H), 7,43 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55 - 2,43 (м, 4H), 2,19 (с, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 2H), 1,72 - 1,67 (м, 2H), 1,67 - 1,62 (м, 2H); МС (ЕІ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, знайдено 631,2 (МН+).

1-N'-[2-Фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (69): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,16 (с, 1H), 8,97 (уш. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (т, 1H), 7,51 (дд, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,18 - 7,09 (м, 2H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,54 - 2,45 (м, 4H), 2,18 - 2,09 (м, 2H), 1,79 - 1,73 (м, 2H), 1,72 - 1,66 (м, 2H); МС (ЕІ) для $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, знайдено 635,1 (МН+).

1-N'-[2-Хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (70): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,52 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 7,52 (дд, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,05 (т, 2H), 4,29 (т, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,77 - 3,69 (м, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55 - 2,42 (м, 4H), 2,20 - 2,06 (м, 2H), 1,86 - 1,78 (м, 2H), 1,71 - 1,63 (м, 2H); МС (ЕІ) для $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, знайдено 651,1 (МН+).

1-N-(4-Фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-2-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (71): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,50 (дд, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 2H), 7,05 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,58 (т, 2H), 2,55 - 2,42 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,18 - 2,09 (м, 2H), 1,76 - 1,71 (м, 2H), 1,71 - 1,67 (м, 2H); МС (ЕІ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, знайдено 631,2 (МН+).

1-N'-[2,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (72): МС (ІЕУ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, знайдено 653 (МН+).

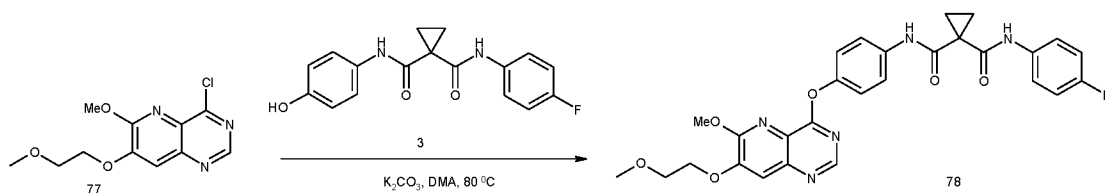
1-N'-[2,3-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (73): МС (ІЕУ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, знайдено 653 (МН+).

1-N-(4-Фторфеніл)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (74): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,48 (дд, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10 - 7,02 (м, 3H), 4,28 (т, 2H), 4,23 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (т, 4H), 2,57 (т, 2H), 2,54 - 2,44 (м, 4H), 2,17 - 2,08 (м, 2H), 1,74 - 1,68 (м, 2H), 1,66 - 1,62 (м, 2H); МС (ЕІ) для $C_{33}H_{35}FN_6O_7$, знайдено 647,2 (МН+).

1-N'-[3-ціано-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (75): МС (ІЕУ) для $C_{33}H_{32}FN_7O_6$, знайдено 642,2 (МН+).

1-N'-[3,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (76): 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,49 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 4H), 7,16 (т, 2H), 4,30 (т, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,58 (т, 4H), 2,45 (т, 2H), 2,38 (с, 4H), 1,98 (квін, 2H), 1,46 (д, 4H); МС (ЕІ) для $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, знайдено 653,1 (МН+).

Приклад 14: 1-N-(4-Фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (78)



4-Хлор-6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d] піримідин (77): Сполуку 77 можна отримати, дотримуючись послідовності стадій, аналогічних тим, які використовувалися для отримання сполуки 64 в Прикладі 12, із заміною 1-бром-2-метоксіетану або 1-хлор-2-метоксіетану на 4-(3-хлорпропіл)морфолін, який використовується на першій стадії.

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (78): Сполуку 78 отримували зі сполуки 77 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{28}H_{26}FN_5O_6$, знайдено 548 (МН+).

Наступні сполуки були отримані зі сполуки 77 способом, аналогічним способу отримання сполуки 78 в Прикладі 14, з використанням відповідно заміщених N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамідів, які були синтезовані з використанням способів, аналогічних тим, які були використані в Прикладі 1 або Прикладі 5:

1-N'-[3-Фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (79): МС для $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, знайдено 566 (МН+).

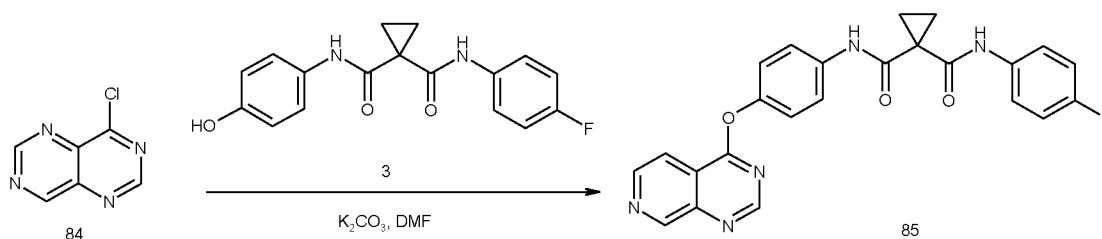
1-N'-[3-Хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (80): МС для $C_{28}H_{25}ClFN_5O_6$, знайдено 582 (МН+).

1-N'-[2-Фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (81): МС для $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, знайдено 566 (МН+).

1-N'-[2,3-Дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (82): МС для $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, знайдено 584 (МН+).

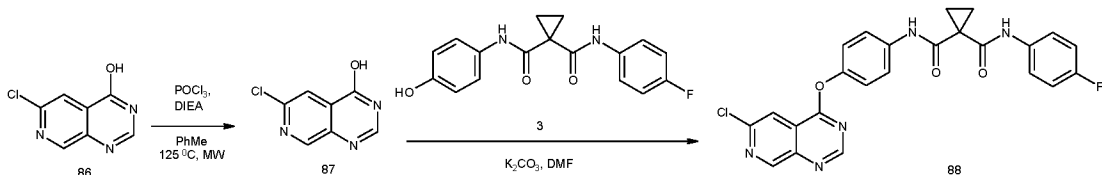
1-N'-[2,5-Дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (83): МС для $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, знайдено 584 (МН+).

Приклад 15: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-(4-піридо[3,4-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (85)



N-(4-фторфеніл)-N-(4-(піридо[3,4-d]піримідин-4-ілокси)феніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (228): Сполуку 85 отримували зі сполуки 84 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,19 (уш. с, 1H), 10,08 (уш. с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,86 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,74 (д, 2H), 7,63-7,65 (м, 2H), 7,32 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 1,48 (с, 4H); МС для $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, знайдено 444,0 (МН+).

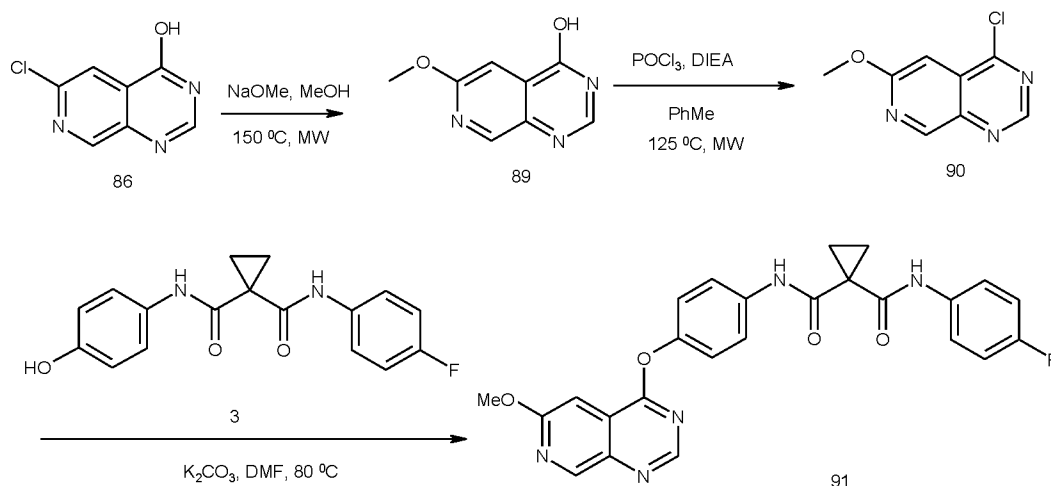
Приклад 16: 1-N-[4-(6-Хлорпіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (88)



4,6-Дилорпіридо[3,4-d]піримідин (87): Сполуку 87 отримували зі сполуки 86 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3.

1-N-[4-(6-Хлорпіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (88): Сполуку 88 отримували зі сполуки 87 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, знайдено 478 (МН+).

Приклад 17: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6-метоксипіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (91)

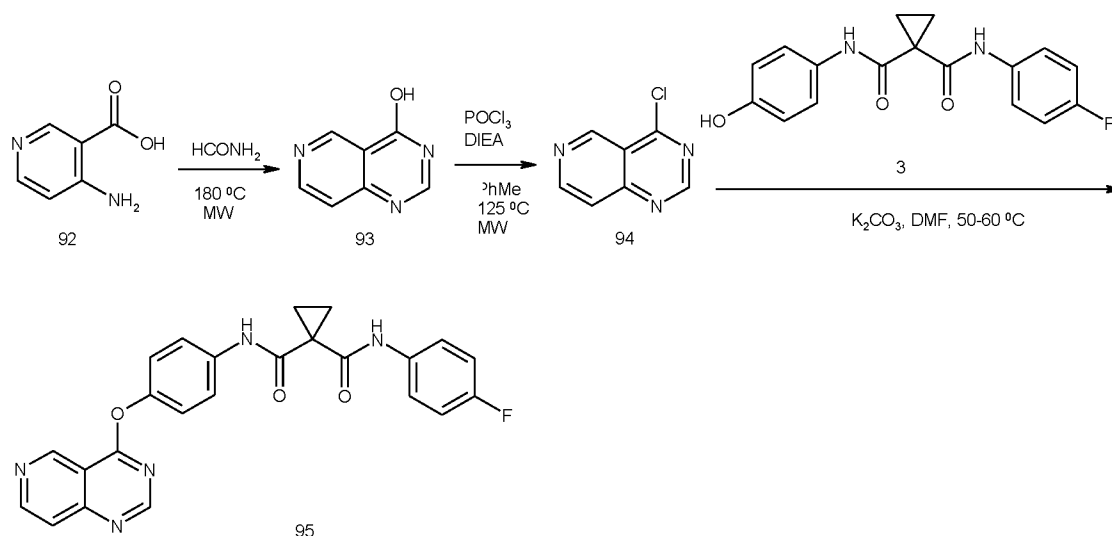


6-Метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4-ол (89): Сполуку 89 отримували зі сполуки 86 способом, аналогічним способу отримання сполуки 14 зі сполуки 10 на стадії 1 в Прикладі 4.

4-Хлор-6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин (90): Сполуку 90 отримували зі сполуки 89 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3.

1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6-метоксипіrido[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (91): Сполуку 91 отримували зі сполуки 90 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, знайдено 474 (MH⁺).

Приклад 18: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-(4-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (95)

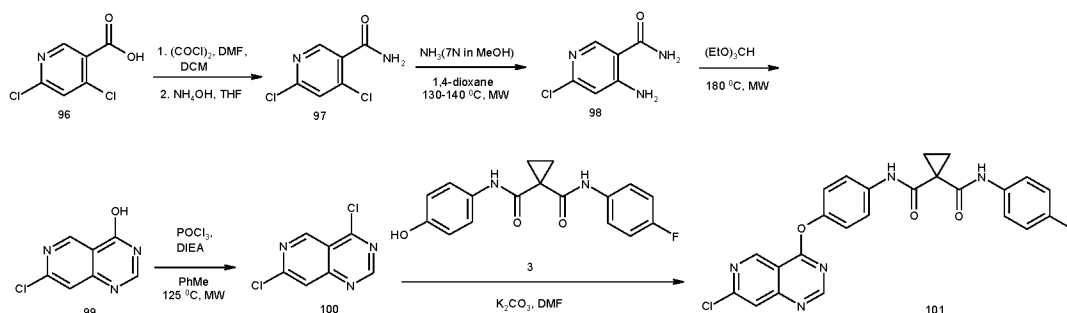


Піrido[4,3-d]піримідин-4-ол (93): Сполуку 93 отримували зі сполуки 92 способом, аналогічним способу отримання сполуки 5 зі сполуки 4 на стадії 1 в Прикладі 2. МС для $C_7H_5N_3O$, знайдено 148 (MH⁺).

4-Хлорпіrido[4,3-d]піримідин (94): Сполуку 94 отримували зі сполуки 93 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $C_7H_4ClN_3$, знайдено 166 (MH⁺).

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-(4-піrido[4,3-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (95): Сполуку 95 отримували зі сполуки 94 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, знайдено 444 (MH⁺).

Приклад 19: 1-N-[4-(7-Хлорпіrido[4,3-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (101)



4,6-Дихлорнікотинамід (97): До суспензії сполуки 96 (2,0 г, 10,4 ммоль) в ДХМ (40 мл), охолодженої до 5 °С, додавали оксалілхлорид (3 мл, 33,8 ммоль), а потім ДМФА (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при 0-5 °С протягом 2 годин, а потім залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 1,5 години. Летючі компоненти видаляли у вакуумі, неочищений залишок суспендували в ТГФ (40 мл), а потім охолоджували до 0-5 °С. До цієї суспензії, що перемішується, по краплях додавали концентрований NH_4OH (15 мл, 28%), і отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Летючі речовини видаляли у вакуумі, а неочищений залишок розподіляли між EtOAc і водою. Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2 рази). Об'єднані фази EtOAc сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали з отриманням сполуки 97 у вигляді білої твердої речовини (1,8 г, вихід 91%).

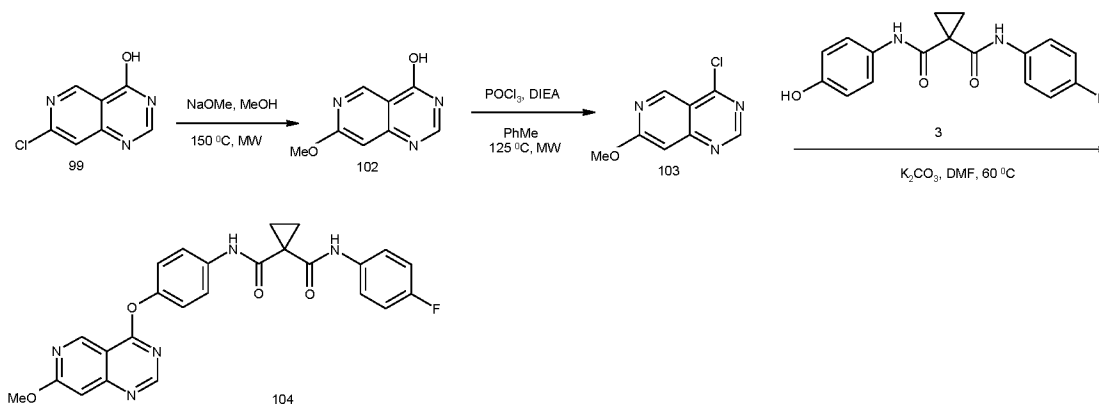
4-Аміно-6-хлорнікотинамід (98): Суміш сполуки 97 (191 мг, 1,0 ммоль) і NH_3 (7М в MeOH , 0,15 мл, 1,05 ммоль) в 1,4-діоксані (3,5 мл) нагрівали при 130 °С при мікрохвильовому опроміненні протягом 1 години. Додавали додатковий NH_3 (7М в MeOH , 0,55 мл, 3,85 ммоль) і продовжували мікрохвильове опромінення при 130 °С протягом додаткової 1 години. Додавали ще одну аліквоту NH_3 (7М в MeOH , 0,50 мл, 3,75 ммоль) і продовжували мікрохвильове опромінення при 140 °С протягом 2 годин. Отриману реакційну суміш упарювали, і залишок суспендували в ДХМ. Отримані тверді речовини фільтрували, промивали ДХМ і сушили з отриманням сполуки 98 (158 мг, вихід 92 %). МС для $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$, знайдено 172 (MH^+).

7-Хлорпіридо[4,3-*d*]піримідин-4-ол (99): Сполуку 99 отримували зі сполуки 98 способом, аналогічним способу отримання сполуки 10 зі сполуки 9 на стадії 2 в Прикладі 3. МС для $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$, знайдено 182 (MH^+).

4,7-Дилорпіридо[4,3-*d*]піримідин (100): Сполуку 100 отримували зі сполуки 99 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. МС для $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_3$, знайдено 200 (MH^+).

1-*N*-[4-(7-Хлорпіридо[4,3-*d*]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-*N'*-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (101): Сполуку 101 отримували зі сполуки 100 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_5\text{O}_3$, знайдено 478 (MH^+).

Приклад 20: 1-*N'*-(4-фторфеніл)-1-*N*-[4-(7-метоксипіридо[4,3-*d*]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (104)

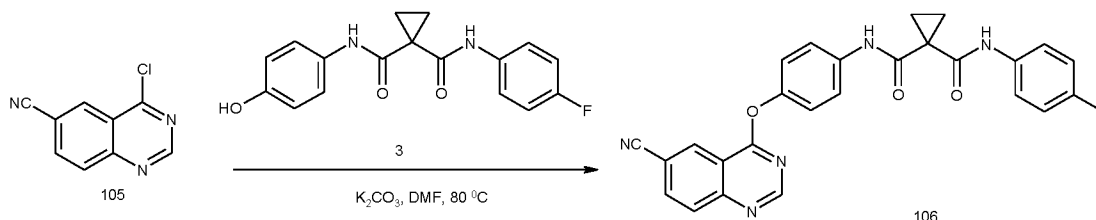


7-Метоксипіридо[4,3-*d*]піримідин-4-ол (102): Сполуку 102 отримували зі сполуки 99 способом, аналогічним способу отримання сполуки 14 зі сполуки 10 на стадії 1 в Прикладі 4. МС для $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, знайдено 178 (MH^+).

4-Хлор-7-метоксипіrido[4,3-d]піримідин (103): Сполуку 103 отримували зі сполуки 102 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3.

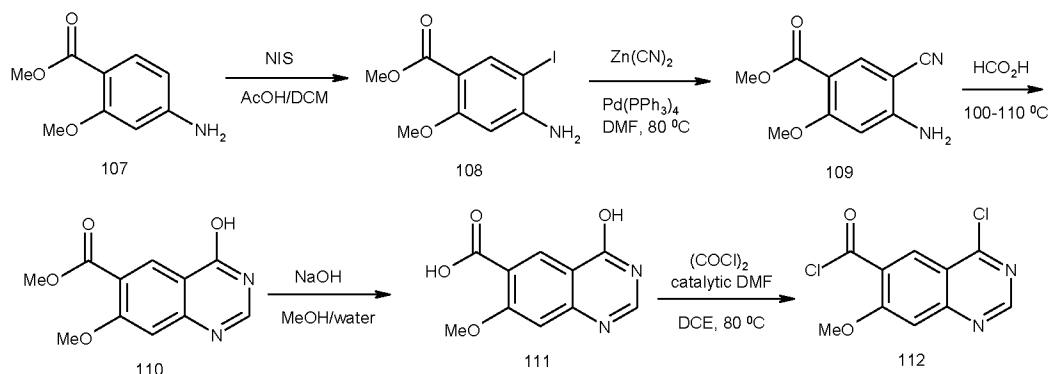
1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіrido[4,3-d]піримідин-4-іл)оксибеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (104): Сполуку 104 отримували зі сполуки 103 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, знайдено 474 (MH⁺).

Приклад 21: 1-N-[4-(6-ціанохіназолін-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (106)



1-N-[4-(6-ціанохіназолін-4-іл)оксибеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (106): Сполуку 106 отримували зі сполуки 105 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{26}H_{18}FN_5O_3$, знайдено 468 (MH⁺).

Приклад 22: 4-Хлор-7-метоксихіназолін-6-карбонілхлорид (112)



Метил-4-аміно-5-йод-2-метоксибензоат (108): При 0-5 °C додавали N-йодсукцинімід (2,30 г, 10,2 ммоль) до суспензії сполуки 107 (1,81 г, 10 ммоль) в АСОН (25 мл) і ДХМ (12 мл). Суміш перемішували при 5 °C протягом 10 хвилин з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш упарювали, і отриманий залишок обробляли водним насиченим $NaHCO_3$ до досягнення рН 8. Отриману суспензію фільтрували, і отримані тверді речовини промивали водою, а потім i-PrOH і гексанами і сушили з отриманням сполуки 108 (2,72 г, вихід 88%), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС для $C_9H_{10}INO_3$, знайдено 308 (MH⁺).

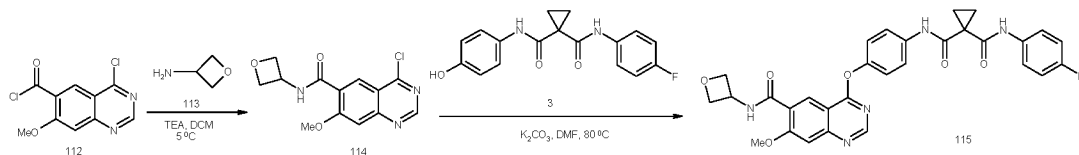
Метил-4-аміно-5-ціано-2-метоксибензоат (109): До розчину сполуки 108 (2,5 г, 8,1 ммоль) і диціаногинку (1,5 г, 12,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) в атмосфері аргону додавали $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 г, 0,87 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Додавали воду, і отриману суспензію фільтрували, промивали водою, сушили, а потім ресуспендували в EtOAc. Суспензію EtOAc перемішували протягом 15 хвилин, потім фільтрували і сушили з отриманням сполуки 109 у вигляді брудно-білого порошку (1,5 г, вихід 90%). МС для $C_{10}H_{10}N_2O_3$, знайдено 207 (MH⁺).

Метил-4-гідрокси-7-метоксихіназолін-6-карбоксилат (110): Сполуку 109 (1,5 г, неочищена з попередньої стадії) в мурашиній кислоті (22 мл, > 95%) перемішували при 100-110 °C протягом 1 дня і фільтрували для видалення білої твердої речовини. Фільтрат розбавляли етером (100 мл), і отриману суспензію фільтрували з отриманням сполуки 110 (1,01 г, вихід 88%). МС для $C_{11}H_{10}N_2O_4$, знайдено 235 (MH⁺).

4-гідрокси-7-метоксихіназолін-6-карбонова кислота (111): Суміш сполуки 110 (508 мг, 2,17 ммоль) і NaOH (1,0 г, 25 ммоль) у воді (5 мл) і MeOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, упарювали і доводили рН до 3 за допомогою кінц. HCl. Отриману суспензію фільтрували, і отримані тверді речовини промивали водою і сушили з отриманням сполуки 111 (390 мг, вихід 82%). МС для $C_{10}H_8N_2O_4$, знайдено 221 (MH⁺).

4-Хлор-7-метоксихіназолін-6-карбонілхлорид (112): До суміші сполуки 111 (110 мг, 0,5 ммоль) в 1,2-дихлоретані (5 мл) додавали оксалілхлорид (0,6 мл, 7 ммоль), а потім каталітичну кількість ДМФА. Реакційну суміш перемішували у герметичній пробірці при 80 °С протягом 3 годин і упарювали з отриманням сирової сполуки 112, яку використовували безпосередньо на наступних стадіях без додаткового очищення.

Приклад 23: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-ілкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (115)



4-Хлор-7-метокси-N-(оксетан-3-іл)хіназолін-6-карбоксамід (114): Неочищену сполуку 112 розчиняли в ДХМ (5 мл) і розчин охолоджували до 5 °С. До розчину додавали TEA (0,2 мл, 1,44 ммоль), а потім по краплях сполуку 113 (40 мг, 0,55 ммоль). Отриману суміш перемішували при 5 °С протягом 30 хвилин, а потім упарювали з отриманням неочищеної сполуки 114, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення. МС для $C_{13}H_{12}ClN_3O_3$, знайдено 294 (MH⁺).

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-ілкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (115) Сполуку 115 отримували зі сполуки 114 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{30}H_{26}FN_5O_6$, знайдено 572 (MH⁺).

Наступні сполуки були отримані з використанням способу, аналогічного способу, що використовується для сполуки 115 в Прикладі 23, шляхом початкового приведення в контакт сполуки 112 з відповідним аміном з подальшим зв'язуванням цього продукту зі сполукою 3 з використанням способу, аналогічного способу, що використовувався для зв'язування сполуки 6 зі сполукою 3 на стадії 3 Прикладу 2:

1-N-[4-[6-(Циклопропілкарбамоїл)-7-метоксихіназолін-4-іл]оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (116): Циклопропіламін використовували замість сполуки 113. МС для $C_{30}H_{26}FN_5O_5$, знайдено 556 (MH⁺).

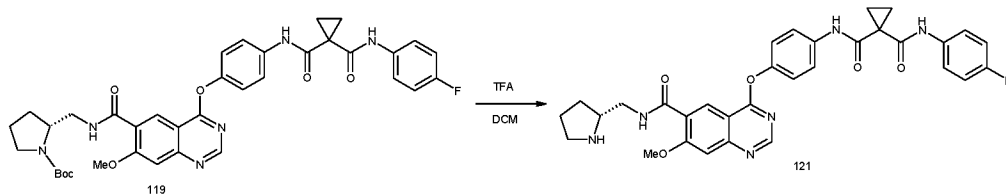
1-N-[4-(6-карбамоїл-7-метоксихіназолін-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (117): Амоній використовували замість сполуки 113. МС для $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, знайдено 516 (MH⁺).

1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-піролідин-1-ілетилкарбамоїл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (118): 2-(піролідин-1-ілетан-1-амін використовували замість сполуки 113. МС для $C_{33}H_{33}FN_6O_5$, знайдено 613 (MH⁺).

трет-Бутил-(2R)-2-[[[4-[4-[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]-аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат (119): трет-Бутил (R)-2-(амінометил)піролідин-1-карбоксилат використовували замість сполуки 113. МС для $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, знайдено 699 (MH⁺).

трет-Бутил(2S)-2-[[[4-[4-[1-[(4-фторфеніл)карбамоїл]циклопропанкарбоніл]-аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат (120): трет-Бутил (S)-2-(амінометил)піролідин-1-карбоксилат використовували замість сполуки 113. МС для $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, знайдено 699 (MH⁺).

Приклад 24: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[(2R)-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (121):



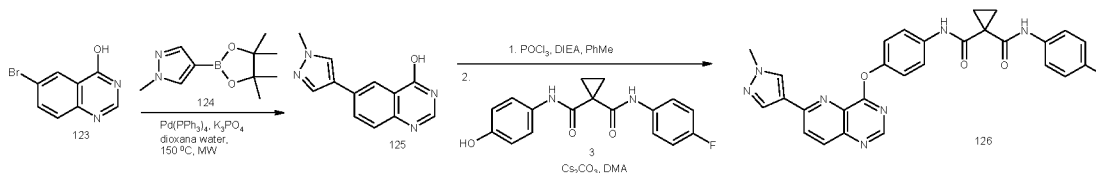
1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[(2R)-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (121) Сполуку 121 синтезували зі сполуки 119 з використанням стандартних процедур зняття захисту з N-Вос з використанням ТФК в ДХМ при кімнатній температурі або злегка підвищених температурах. МС для $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, знайдено 599

(МН+).

Наступна сполука була отримана зі сполуки 120 способом, аналогічним способу, використаному для перетворення сполуки 119 в сполуку 121 в Прикладі 24:

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[(2S)-піролідин-2-іл]метилкарбамоїл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (122) МС для $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, знайдено 599 (МН+).

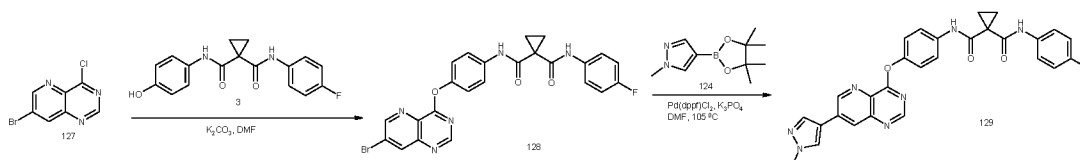
Приклад 25: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (126)



6-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)хіназолін-4-ол (125): У реакційній пробірці для мікрохвильової обробки змішували доступну на ринку сполуку 123 (225 мг, 1,0 ммоль), сполуку 124 (270 мг, 1,3 ммоль), K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0,1 ммоль), 1,4-діоксан (6 мл) і воду (3 мл). Реакційну суміш опромінювали протягом 20 хвилин при 150 °С. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc. Фази розділяли, і водну фазу екстрагували 15% MeOH в EtOAc. В результаті видалення розчинників було отримано неочищену сполуку 125 (вихід неочищеної сполуки 225 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[6-(1-метилпіразол-4-іл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (126): До суміші неочищеної сполуки 125, (225 мг, 1,0 ммоль) і DIEA (650 мг, 5 ммоль) в PhMe (3 мл) додавали $POCl_3$ (766 мг, 5,0 ммоль). Суміш нагрівали при 105 °С протягом 2 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Отриману суміш упарювали, нейтралізували холодним насиченим $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Екстракти упарювали у вакуумі. Суміш отриманого залишку (100 мг, 0,41 ммоль), сполуки 3 (128 мг, 0,41 ммоль) і Cs_2CO_3 (267 мг, 0,82 ммоль) в ДМА (1,5 мл) перемішували при 60 °С протягом 10 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Органічну фазу упарювали, а отриманий залишок очищали колонковою флеш-хроматографією і препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 126 (80 мг, 0,15% загальний вихід за три стадії). МС (ІЕУ) для $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, знайдено: 523 (МН+).

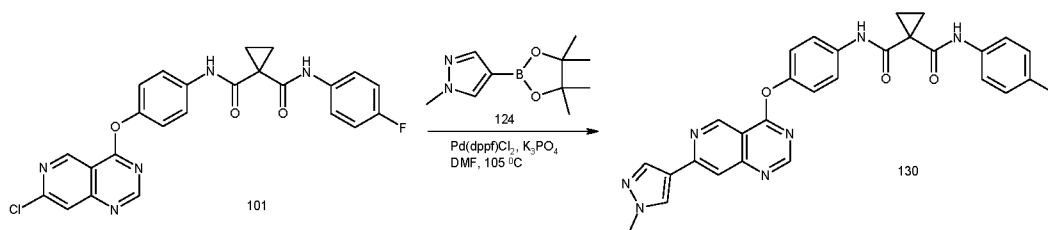
Приклад 26: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (129)



N-(4-((7-Бромпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси)феніл)-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (128): Сполуку 128 отримували зі сполуки 127 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,17 (уш. с, 1H), 10,07 (уш. с, 1H), 9,19 (д, 1H), 8,82-8,77 (м, 2H), 7,73 (д, 2H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,15 (т, 2H), 1,47 (с, 4H); МС для $C_{24}H_{17}BrFN_5O_3$, знайдено 524,2 (МН+).

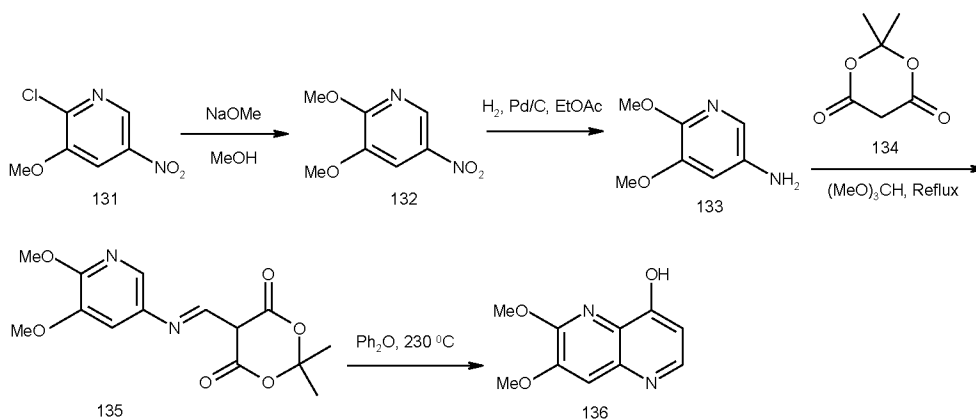
1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (129): Суміш сполуки 128 (115 мг, 220,17 мкмоль, 1 екв.), сполуки 124 (69 мг, 331,63 мкмоль, 1,51 екв.), K_3PO_4 (127 мг, 598,31 мкмоль, 2,72 екв.) і $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 13,67 мкмоль, 6,21e-2 екв.) у ДМФА (1 мл) дегазували і продували азотом 3 рази, після чого суміш перемішували при 105 °С протягом 16 годин в атмосфері азоту до завершення реакції. Суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою комбінованої флеш-хроматографії (флеш-колонка з діоксидом кремнію, елюент 50-100% етилацетат/петролейний етер градієнт) з утворенням сполуки 129 у вигляді твердої брудно-білої речовини (64,0 мг, вихід 55,5%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,20 (д, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,93 (уш. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,04 (т, 2H), 4,04 (с, 3H), 1,67 (с, 4H); МС для $C_{28}H_{22}FN_7O_3$, знайдено 524,2 (МН+).

Приклад 27: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піrido[4,3-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (130)



5 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[7-(1-метилпіразол-4-іл)піридо[4,3-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (130): Сполуку 130 отримували зі сполуки 101 способом, аналогічним способу отримання сполуки 129 зі сполуки 128 на стадії 2 в Прикладі 26. МС для $C_{28}H_{22}FN_7O_3$, знайдено 524,1 (МН+).

Приклад 28: 6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ол (136)



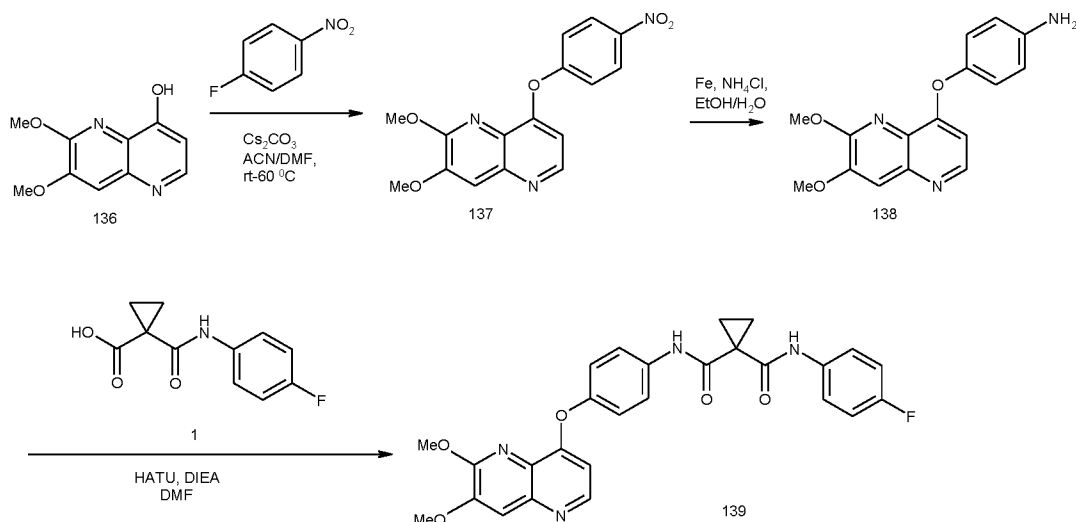
2,3-Диметокси-5-нітропіридин (132): Свіжо подрібнений натрій (0,6 г, 26 ммоль) порціями додавали до MeOH (50 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі до розчинення натрію. Додавали сполуку 131 (3,0 г, 15,9 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали воду (100 мл) і суміш фільтрували. Тверді речовини промивали водою і сушили з отриманням сполуки 132 (2,78 г, вихід 95%). МС для $C_7H_8N_2O_4$, знайдено 185 (МН+).

2,3-Диметокси-5-нітропіридин (133): До розчину сполуки 132 (2,78 г, 15,1 ммоль) в EtOAc (40 мл) в атмосфері аргону додавали 10% Pd/C (53% води, 880 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом ночі, а потім фільтрували крізь Celite®. Фільтрат концентрували під вакуумом з отриманням неочищеної сполуки 133 у вигляді коричневої твердої речовини (2,31 г, вихід 100%). МС для $C_7H_{10}N_2O_2$, знайдено 155 (МН+).

5-(((5,6-Диметоксипіридин-3-іл)іміно)метил)-2,2-диметил-1,3-діоксан-4,6-діон (135): Розчин тріетилортоформіату (12 мл) і сполуку 134 (1,44 г, 10,0 ммоль) перемішували при 106 °C протягом 2,5 годин з подальшим додаванням сполуки 133 (1,54 г, 10,0 ммоль) при підтриманні тієї ж температури. Осад з'явився протягом декількох хвилин. Гетерогенну суміш нагрівали при 105 °C протягом 10 хв, охолоджували до кімнатної температури й фільтрували. Тверді речовини промивали гексаном і сушили з отриманням неочищеної сполуки 135 (3,6 г). МС для $C_{14}H_{16}N_2O_6$, знайдено 309 (МН+).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-ол (136): Розчин сполуки 135 (1,55 г, 5,03 ммоль) в дифеніловому етері (12 мл) нагрівали при 250 °C протягом 30 хвилин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали діетиловий етер, і суміш фільтрували з отриманням неочищеної сполуки 136 у вигляді коричневої твердої речовини (0,92 г, вихід 89%). МС для $C_{10}H_{10}N_2O_3$, знайдено 207 (МН+).

Приклад 29: 1-N-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (139)



2,3-Диметокси-8-(4-нітрофенокси)-1,5-нафтиридин (137): Суміш сполуки 136 (61 мг, 0,30 ммоль), 1-фтор-4-нітробензолу (63 мг, 0,45 ммоль) і Cs_2CO_3 (198 мг, 0,60 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) перемішували при 60 °C до завершення реакції. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (8 мл) і фільтрували. Відфільтрований продукт очищали на колонці з силікагелем і елюювали 0-100% EtOAc в гексані з отриманням сполуки 137 (36 мг, вихід 37%). МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$, знайдено 328 (МН⁺).

4-((6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси)анілін (138): Сполуку 137 (36 мг, 0,11 ммоль) змішували з Fe (56 мг, 1,0 ммоль), NH_4Cl (108 мг, 2,0 ммоль), водою (1 мл) і EtOH (3 мл). Суміш перемішували при 85 °C протягом 60 хв, охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували та отриманий залишок розподіляли між насиченим водним NaHCO_3 (2 мл) і EtOAc. Водну фазу додатково екстрагували EtOAc (2x). Об'єднаний екстракт сушили над Na_2SO_4 та упарювали з отриманням неочищеної сполуки 138 (30 мг, вихід 91%). МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, знайдено 298 (МН⁺).

1-N-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1'-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (139): До суміші сполуки 138 (30 мг, 0,1 ммоль), сполуки 1 (36 мг, 0,15 ммоль) і DIEA (60 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали HATU (114 мг, 0,30 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Насичений водн. розчин NaHCO_3 додавали для осадження продукту, який потім фільтрували, промивали водою і піддавали очищенню за допомогою ВЕРХ з отриманням сполуки 139 (12 мг, вихід 24%). МС для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$, знайдено 503 (МН⁺).

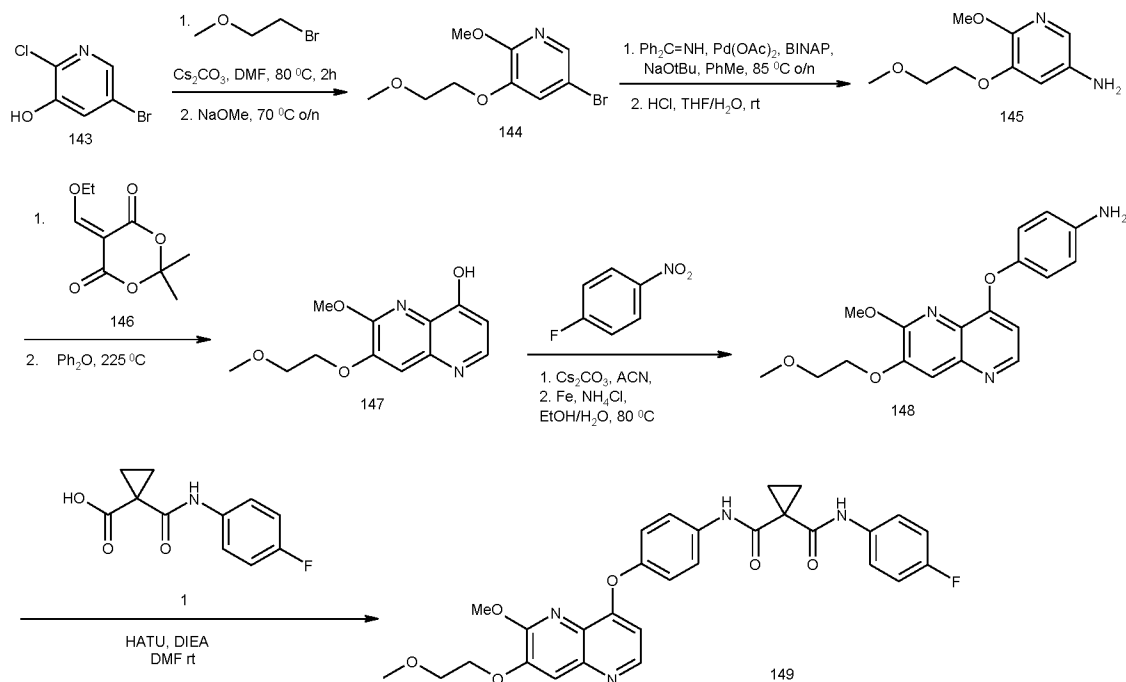
Наступні сполуки були отримані з використанням способу, аналогічного тристадійному способу, використаному при синтезі сполуки 139 в Прикладі 29, шляхом початкового приведення в контакт сполуки 136 з відповідним чином заміненим 1-фтор-4-нітробензолом. На перших стадіях використовували більш низькі температури (40 °C):

1-N-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (140): 1,2-Дифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу на стадії 1. МС (ІЕУ) для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$, знайдено 521 (МН⁺).

1-N-[3-Хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (141): 2-Хлор-1-фтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу на стадії 1. МС (ІЕУ) для $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_5$, знайдено 537 (МН⁺).

1-N-[4-[(6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (142): 1,2,5-Трифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу на стадії 1. МС (ІЕУ) для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$, знайдено 539 (МН⁺).

Приклад 30: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (149)



2,3-Диметокси-8-(4-нітрофенокси)-1,5-нафтиридин (144): Суміш сполуки 143 (2,10 г, 10,0 ммоль), 1-бром-2-метоксіетану (1,50 г, 10,8 ммоль) і Cs_2CO_3 (6,6 г, 20,2 ммоль) в ДМФ перемішували при 80 °C протягом 2 годин, гасили водою і екстрагували EtOAc (2х). Об'єднані екстракти промивали водним насиченим NaCl, сушили над Na_2SO_4 і упарювали з отриманням неочищеного проміжного продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (2,68 г, МС для $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrClINO}_2$, знайдено 268 (МН +)). Цей проміжний продукт (2,68 г, 10,0 ммоль) змішували з NaOMe (3,0 г, 55,5 ммоль) в MeOH (40 мл) і нагрівали при 70 °C протягом ночі. Реакційну суміш упарювали для видалення MeOH, і отриманий залишок розподіляли між водою і EtOAc. Фазу EtOAc промивали водним насиченим розчином NaCl, сушили над Na_2SO_4 і упарювали з отриманням неочищеної сполуки 144 у вигляді олії, яка містить деяку кількість залишкового розчинника (3,0 г). МС для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$, знайдено 262/264 (МН+).

6-Метокси-5-(2-метоксіетокси)піридин-3-амін (145): Сполуку 144 (3,0 г, неочищена) змішували з дифенілметаніміном (3,6 г, 20 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (360 мг, 1,61 ммоль), BINAP (1,3 г, 2,08 ммоль) і NaOtBu (1,6 г, 16,7 ммоль) в толуені (60 мл). Отриману суміш дегазували аргоном і перемішували при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш розділяли між водою і EtOAc. Органічну фазу відокремлювали та упарювали насухо. До залишку додавали ТГФ (40 мл) і HCl (водн., 2М, 40 мл), і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Значення pH реакційної суміші доводили до pH10 за допомогою NaHCO_3 і екстрагували EtOAc. Екстракт концентрували, і отриманий залишок піддавали хроматографії на силікагелі, елюючи 0-90% EtOAc в гексані з утворенням сполуки 145 у вигляді коричневої олії (1,4 г, вихід 71% зі сполуки 143). МС для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, знайдено 199 (МН+).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл(окси)анілін (147): Сполуку 147 отримували зі сполук 145 і 146 способом, аналогічним способу отримання сполуки 136 зі сполук 133 і сполуки 134 на стадіях 3 і 4 в Прикладі 28. МС для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$, знайдено 251 (МН+).

6,7-Диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл(окси)анілін (148): Сполуку 148 отримували зі сполуки 147 способом, аналогічним способу отримання сполуки 138 зі сполуки 136 на стадіях 1 і 2 в Прикладі 29.

1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (149): Сполуку 149 отримували зі сполуки 148 способом, аналогічним способу отримання сполуки 139 зі сполуки 138 на стадії 3 в Прикладі 29. МС для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_6$, знайдено 547 (МН+).

Наведені нижче сполуки були отримані з використанням багатостадійного способу, аналогічного тому, який використовували для синтезу сполуки 149 в Прикладі 30. Для сполук 150-152, сполуку 147 приводили в контакт з відповідним чином заміщеним 1-фтор-4-нітробензолом. Для сполуки 153 4-(2-брометил)морфолін замінили 1-бром-2-метоксіетаном на першій стадії:

1-N'-[3-Фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-

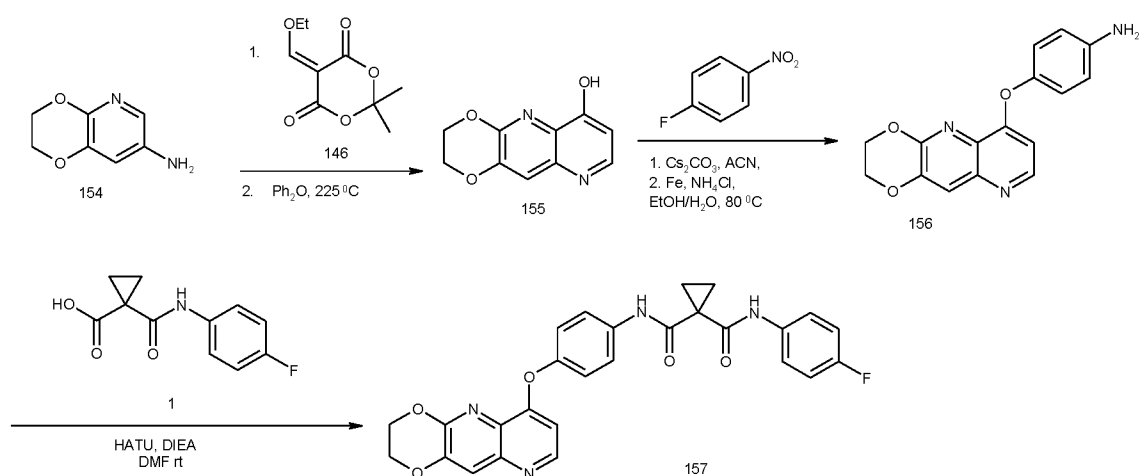
фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (150): 1,2-Дифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{29}H_{26}F_2N_4O_6$, знайдено 565 (МН⁺).

1-N'-[3-Хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (151): 2-Хлор-1-фтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{29}H_{26}ClFN_4O_6$, знайдено 581 (МН⁺).

1-N'-[2,5-Дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (152): 1,2,5-Трифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{29}H_{25}F_3N_4O_6$, знайдено 583 (МН⁺).

1-N'-[2,5-Дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (153): 1,2,5-Трифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$, знайдено 638 (МН⁺).

Приклад 31: 1-N-[4-(2,3-Дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (157)



2,3-Дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ол (155): Сполуку 155 отримували зі сполук 154 і 146 способом, аналогічним способу отримання сполуки 136 зі сполук 133 і сполуки 134 на стадіях 3 і 4 в Прикладі 28. МС для $C_{10}H_8N_2O_3$, знайдено 205 (МН⁺).

4-((2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ілокси)анілін (156): Сполуку 156 отримували зі сполуки 155 способом, аналогічним способу отримання сполуки 138 зі сполуки 136 на стадіях 1 і 2 в Прикладі 29.

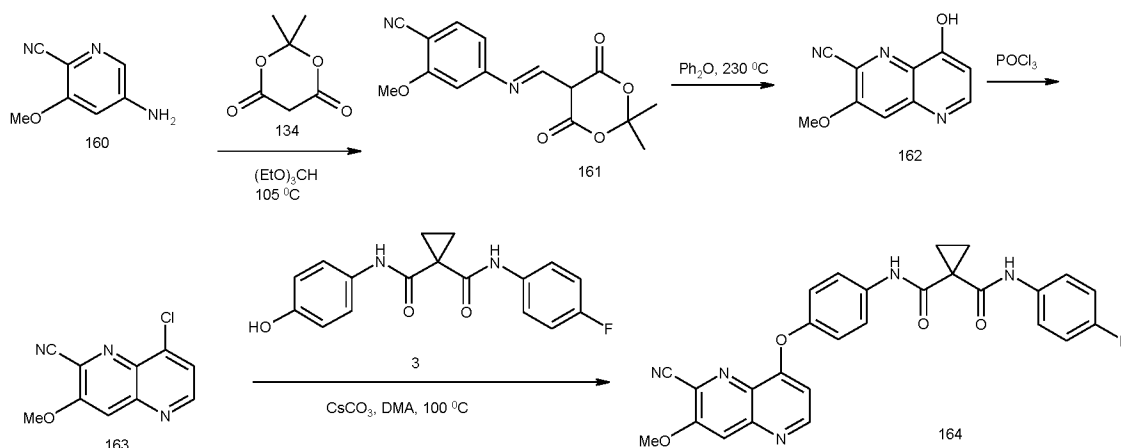
1-N-[4-(2,3-Дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (157): Сполуку 157 отримували зі сполуки 156 способом, аналогічним способу отримання сполуки 139 зі сполуки 138 на стадії 3 в Прикладі 29. МС для $C_{27}H_{21}FN_4O_5$, знайдено 501 (МН⁺).

Наступні сполуки були отримані зі сполуки 155 з використанням способу, аналогічного тристадійному способу, використаному при синтезі сполуки 139 зі сполуки 136 в Прикладі 29, шляхом початкового приведення в контакт сполуки 155 з відповідним чином заміщеним 1-фтор-4-нітробензолом.

1-N-[4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ілокси)-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (158): 1,2-Дифтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{20}F_2N_4O_5$, знайдено 519 (МН⁺).

1-N'-[3-Хлор-4-(2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-б][1,5]нафтиридин-6-ілокси)феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (159): 2-Хлор-1-фтор-4-нітробензол використовували замість 1-фтор-4-нітробензолу. МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{20}ClFN_4O_5$, знайдено 535 (МН⁺).

Приклад 32: 1-N-[4-[[6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (164)



5-(((2,2-Диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-іл)метилен)аміно)-3-метоксипіколінонітрил (161):
 5 Сполуку 161 отримували зі сполук 160 і 134 способом, аналогічним способу отримання сполуки 135 зі сполук 133 і сполуки 134 на стадії 3 в Прикладі 28. МС (ІЕУ) для $C_{14}H_{13}N_3O_5$, знайдено 304 (МН+).

8-гідрокси-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбонітрил (162): Сполуку 162 отримували зі
 10 сполуки 161 способом, аналогічним способу отримання сполуки 136 зі сполуки 135 на стадії 4 в Прикладі 28. МС (ІЕУ) для $C_{10}H_7N_3O_2$, знайдено 202 (МН+).

8-Хлор-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбонітрил (163): Сполуку 163 отримували зі сполуки
 162 способом, аналогічним способу отримання сполуки 38 зі сполуки 37 на стадії 2 в Прикладі 9.

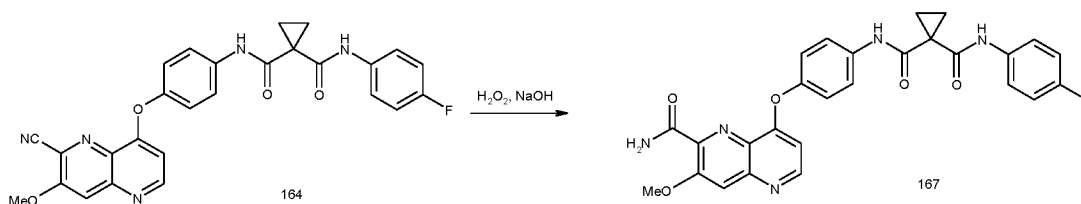
1-N-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-
 1,1-дикарбоксамід (164): Сполуку 164 отримували зі сполуки 163 і сполуки 3 з використанням
 15 різновиду способу, використововуваного для отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. Cs_2CO_3 в ДМВ використовували замість K_2CO_3 в ДМФА. МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{20}FN_5O_4$, знайдено 498 (МН+).

Наступні сполуки були отримані зі сполуки 163 способом, аналогічним способу отримання
 20 сполуки 28 зі сполуки 27 в Прикладі 8, з використанням відповідно заміщених N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамідів, які були синтезовані з використанням способів, аналогічних тим, які були використані в Прикладі 1 або Прикладі 5.

1-N'-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)
 циклопропан-1,1-дикарбоксамід (165): МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{19}F_2N_5O_4$, знайдено 516 (МН+).

1-N'-[3-Хлор-4-[(6-ціано-7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-
 25 фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (166): МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{19}ClFN_5O_4$, знайдено 532 (МН+).

Приклад 33: 1-N-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-
 фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (167)



1-N-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-
 фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (167): До суміші сполуки 164 (17 мг, 0,034 ммоль) і
 30 NaOH (водн., 50%, 0,2 мл) додавали H_2O_2 (30% водн., 1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, обробляли насиченим $NaHCO_3$ і екстрагували EtOAc. Екстракти EtOAc упарювали у вакуумі й отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0-10% MeOH в ДХМ) з отриманням сполуки 167 (3 мг, вихід 17%). МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, знайдено 516 (МН+).

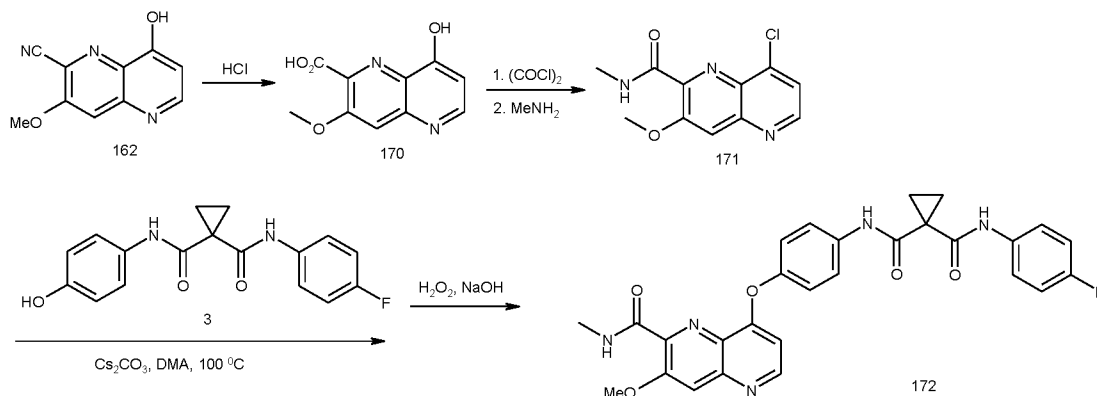
Наступні сполуки були отримані з використанням способу, аналогічного способу,
 використововуваному для отримання сполуки 167 в Прикладі 33:

1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)
 40 циклопропан-1,1-дикарбоксамід (168): Використання сполуки 165 замість сполуки 164. МС (ІЕУ)

для $C_{27}H_{21}F_2N_5O_5$, знайдено 534 (MH⁺).

1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-хлорфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (169): Використання сполуки 166 замість сполуки 164. МС (ІЕУ) для $C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$, знайдено 550 (MH⁺).

5 Приклад 34: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (172)



10 8-гідрокси-3-метокси-1,5-нафтиридин-2-карбонова кислота (170). Сполуку 162 (100 мг, 0,5 ммоль) в концентрованому HCl (36%) (2 мл) перемішували при 85 °C протягом ночі. Отриману реакційну суміш упарювали насухо з отриманням неочищеної сполуки 170, яку використовували в подальших реакціях без додаткового очищення. МС (ІЕУ) для $C_{10}H_8N_2O_4$, знайдено 221 (MH⁺).

15 8-Хлор-3-метокси-N-метил-1,5-нафтиридин-2-карбоксамід (171). До неочищеної сполуки 170 додавали DCE (3 мл) і (COCl)₂ (0,3 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин і упарювали у вакуумі, а отриманий залишок розчиняли в ДХМ (5 мл). При ефективному перемішуванні при 0 °C додавали TEA (0,8 мл), а потім MeNH₂·HCl (120 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і упарювали з отриманням неочищеної сполуки 171. МС (ІЕУ) для $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$, знайдено 252 (MH⁺).

20 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (172): Сполуку 172 отримували зі сполуки 171 і сполуки 3 з використанням різновиду способу, використовованого для отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. Cs₂CO₃ в ДМВ використовували замість K₂CO₃ в ДМФА. МС (ІЕУ) для $C_{28}H_{24}FN_5O_5$, знайдено 530 (MH⁺).

25 Наступна сполука була отримана зі сполуки 171 способом, аналогічним способу отримання сполуки 28 зі сполуки 27 в Прикладі 8, з використанням відповідно заміщеного N-(4-фторфеніл)-N-(4-гідроксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксаміду, який був синтезований з використанням способу, аналогічного тому, який був використаний в Прикладі 1 або Прикладі 5.

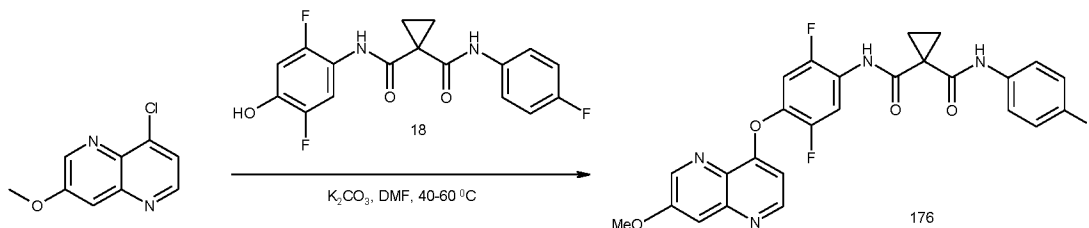
30 1-N'-[3-Фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (173). МС (ІЕУ) для $C_{28}H_{23}F_2N_5O_5$, знайдено 548 (MH⁺).

Наступна сполука може бути отримана зі сполуки 170 в ході виконання послідовності реакцій, аналогічній тій, що описана в Прикладі 34, з утворенням сполуки 172 зі сполуки 170, із заміною диметиламіну на MeNH₂·HCl в частині 2 стадії 2:

35 1-N-[4-[[6-(Диметилкарбамоїл)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (174) МС (ІЕУ) для $C_{29}H_{26}FN_5O_5$, знайдено 544 (MH⁺).

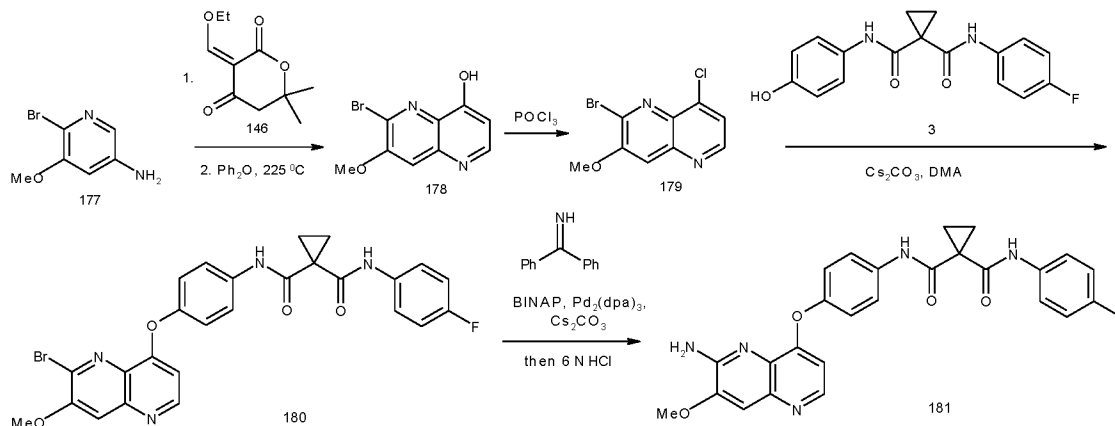
Приклад 35: 1-N'-[2,5-Дифтор-4-[[7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (176)

40



1-N'-[2,5-Дифтор-4-[(7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (176): Сполуку 176 отримували зі сполуки 175 способом, аналогічним способу отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. МС для $C_{26}H_{19}F_3N_4O_4$, знайдено 509 (МН⁺).

5 Приклад 36: 1-N-[4-[(6-аміно-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (181)



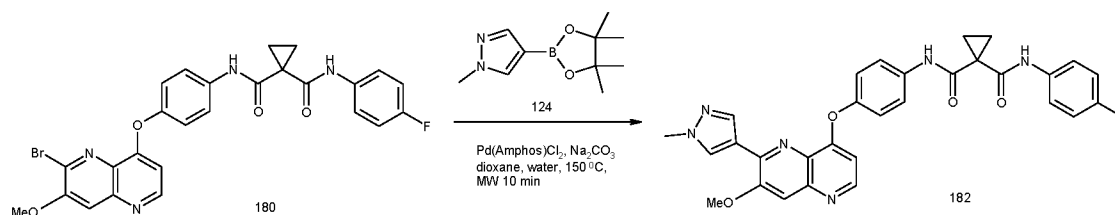
10 6-Бром-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-ол (178): Сполуку 178 може бути отримана зі сполуки 177 і сполуки 146 способом, аналогічним способу отримання сполуки 136 зі сполук 133 і сполуки 134 на стадіях 3 і 4 в Прикладі 28. МС для $C_9H_7BrN_2O_2$, знайдено 255/257 (МН⁺).

15 2-Бром-8-хлор-3-метокси-1,5-нафтиридин (179): Сполуку 179 отримували зі сполуки 178 способом, аналогічним способу отримання сполуки 38 зі сполуки 37 на стадії 2 в Прикладі 9.

20 N-(4-((6-Бром-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси)феніл)-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (180): Сполуку 180 отримували зі сполуки 179 і сполуки 3 з використанням різновиду способу, використовуюваного для отримання сполуки 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. Cs_2CO_2 в ДМВ використовували замість K_2CO_3 в ДМФА. МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{20}BrFN_4O_4$, знайдено 550 (МН⁺).

25 1-N-[4-[(6-аміно-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід (181): Суміш сполуки 180 (50 мг, 0,091 ммоль), дифенілметаніміну (181 мг, 1 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (18 мг, 0,02 ммоль), BINAP (12 мг, 0,02 ммоль) і Cs_2CO_3 (49 мг, 0,16 ммоль) в 1,4-діоксані (1,5 мл) перемішували при 120 °С протягом 6 годин. Суміш охолоджували до 20 °С, розбавляли EtOAc і фільтрували. Фільтрат упарювали і очищали колонковою флеш-хроматографією і препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 181 у вигляді твердої речовини (0,8 мг, вихід 1,8%). МС (ІЕУ) для $C_{26}H_{22}FN_5O_4$, знайдено 488 (МН⁺).

30 Приклад 37: 1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (182)



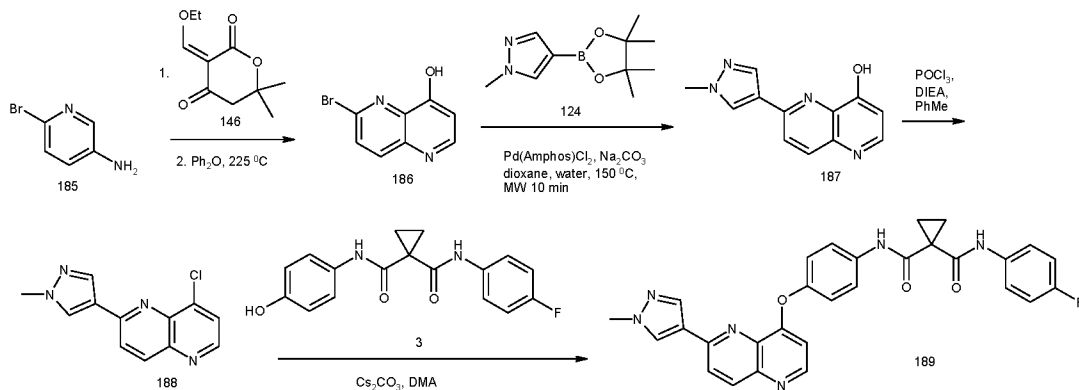
35 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (182): У пробірку для мікрохвильової обробки додавали сполуку 180 (50 мг, 0,09 ммоль), сполуку 124 (31 мг, 0,15 ммоль), Na_2CO_3 (32 мг, 0,3 ммоль), $Pd(Amphos)Cl_2$ (10 мг, 0,014 ммоль), 1,4-діоксан (3 мл) і воду (0,6 мл). Реакційну суміш опромінювали протягом 10 хвилин при 150 °С. Після охолодження суміш екстрагували EtOAc, промивали водним насиченим NaCl і упарювали. Отриманий неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ з отриманням сполуки 182 (2 мг, 3,6%). МС (ІЕУ) для $C_{30}H_{25}FN_6O_4$, знайдено 553 (МН⁺).

40 Наступні сполуки отримували зі сполуки 180 способом, аналогічним способу отримання сполуки 182 в Прикладі 37:

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1Н-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (183): МС для $C_{29}H_{23}FN_6O_4$, знайдено 539 (МН+).

1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпіразол-3-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (184): МС для $C_{30}H_{25}FN_6O_4$, знайдено 553 (МН+).

5 Приклад 38: 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (189)



10 6-Бром-1,5-нафтиридин-4-ол (186): Сполука 186 може бути отримана зі сполуки 185 і сполуки 146 способом, аналогічним способу отримання сполуки 136 зі сполук 133 і сполуки 134 на стадіях 3 і 4 в Прикладі 28.

15 6-(1-Метил-1Н-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-ол (187): У реакційній пробірці для мікрохвильової обробки змішували сполуку 186 (225 мг, 1,0 ммоль), сполуку 124 (270 мг, 1,3 ммоль), K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0,1 ммоль), 1,4-діоксан (7 мл) і воду (3 мл). Реакційну суміш опромінювали протягом 20 хвилин при 150 °С. Після охолодження суміш розбавляли EtOAc. Фази розділяли, і водну фазу додатково екстрагували 15% MeOH в EtOAc. Розчинники видаляли з об'єднаних органічних фаз з отриманням неочищеної сполуки 187 (227 мг), яку використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

20 8-Хлор-2-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин (188): Сполуку 188 отримували зі сполуки 187 способом, аналогічним способу отримання сполуки 11 зі сполуки 10 на стадії 3 в Прикладі 3. Неочищений продукт (36 мг) використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

25 1-N'-(4-Фторфеніл)-1-N-[4-[[6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід (189): Сполуку 189 (2 мг, загальний вихід 0,4% за 3 стадії зі сполуки 186) отримували зі сполуки 188 і сполуки 3 з використанням різновиду способу, використовуюваного для отримання 7 зі сполуки 6 на стадії 3 в Прикладі 2. Cs_2CO_2 в ДМВ використовували замість K_2CO_3 в ДМФА. (ІЕУ) для $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, знайдено 523 (МН+).

Біологічні приклади

30 Аналізи кіназної активності

Кіназну активність і інгібування сполуки досліджували з використанням радіометричного аналізу визначення активності перенесення ^{33}P -фосфору кіназами, виконуваного з використанням служби KinaseProfiler™ компанії Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited. Експерименти залежності «доза-відповідь» проводили з використанням дев'яти концентрацій сполуки в 96-лунковому мікротитрувальному планшеті. Для кожного аналізу всі сполуки готували до 50-кратної аналітичної кінцевої концентрації (50 мкМ) в 100% ДМСО, потім розбавляли серіями напівлогарифмічних розведень з кінцевою максимальною концентрацією 1 мкМ. Цей робочий запас сполуки додавали в аналітичну лунку в якості першого компонента реакції, а потім компоненти, що залишилися, як детально описано в нижченаведених протоколах аналізів. Лунки з позитивним контролем (100% активність кінази) містять всі компоненти реакції, включаючи 2% ДМСО (контроль ефектів розчинника), за винятком сполуки, що становить інтерес. Порожні лунки містять всі компоненти реакції, включаючи еталонний інгібітор стауроспорин. Цю еталонну сполуку використовували для пригнічення кіназної активності і генерували базовий рівень 0% кіназної активності. Значення IC_{50} розраховували за допомогою нелінійного регресійного аналізу з використанням сигмоїдальної кривої залежності доза-відповідь (змінний нахил), підбраної на XLFit версії 5.3 (ID Business Solutions).

Приклад А: Аналіз кінази AXL людини

Ax1 людини (залишки H473-A894 з Q764R, 161 нМ) інкубували з 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 250 мкМ KKS RGDYMTMQIG (SEQ ID NO. 43), 10 мМ ацетату магнію і 10 мкМ $[\gamma\text{-}^{33}P\text{-ATP}]$.

Реакцію ініціювали додаванням суміші Mg/ATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням фосфорної кислоти до концентрації 0,5%. Потім аліквоту реакційної суміші об'ємом 10 мкл наносили краплями на фільтрувальний мат P30 і промивали чотири рази протягом 4 хвилин 0,425% фосфорною кислотою і один раз в метанолі перед сушінням і сцинтиляційним підрахунком. Включений ^{33}P вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Приклад В: Аналіз кінази KDR людини

KDR людини (залишки K790-V1356, 55 нМ) інкубували з 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЕДТА, 0,33 мг/мл основного білка мієліну, 10 мМ ацетату магнію і 10 мкМ $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Реакцію ініціювали додаванням суміші Mg/ATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням фосфорної кислоти до концентрації 0,5%. Потім аліквоту реакційної суміші об'ємом 10 мкл наносили краплями на фільтрувальний мат P30 і промивали чотири рази протягом 4 хвилин 0,425% фосфорною кислотою і один раз в метанолі перед сушінням і сцинтиляційним підрахунком. Включений ^{33}P вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Приклад С: Аналіз кінази Mer людини

Mer людини (залишки R557-E882 з H628Q і R794A, 0,7 нМ) інкубували з 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЕДТА, 30 мМ NaCl, 250 мкМ GGMEDIYFEFMGGKKK, 10 мМ ацетату магнію і 10 мкМ $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Реакцію ініціювали додаванням суміші Mg/ATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням фосфорної кислоти до концентрації 0,5%. Потім аліквоту реакційної суміші об'ємом 10 мкл наносили краплями на фільтрувальний мат P30 і промивали чотири рази протягом 4 хвилин 0,425% фосфорною кислотою і один раз в метанолі перед сушінням і сцинтиляційним підрахунком. Включений ^{33}P вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Приклад D: Аналіз кінази Met людини

Met людини (залишки R974-S1390 з A1209G і V1290L, 3,4 нМ) інкубували з 8 мМ MOPS pH 7,0, 0,2 мМ ЕДТА, 250 мкМ KKKKGQEEEEYVFIE (SEQ ID NO. 45), 1 мМ ортованадат натрію, 5 мМ натрію-6-гліцерофосфат, 10 мМ ацетат магнію і 10 мкМ $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}\text{-ATP}]$. Реакцію ініціювали додаванням суміші Mg/ATP. Після інкубації протягом 40 хвилин при кімнатній температурі реакцію зупиняли додаванням фосфорної кислоти до концентрації 0,5 %. Потім аліквоту реакційної суміші об'ємом 10 мкл наносили краплями на фільтрувальний мат P30 і промивали чотири рази протягом 4 хвилин 0,425% фосфорною кислотою і один раз в метанолі перед сушінням і сцинтиляційним підрахунком. Включений ^{33}P вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Дані активності, отримані для сполук прикладу з використанням аналізів кінази в Прикладах А, С і D, представлені в таблиці 4 (А: $\text{IC}_{50} \leq 10$ нМ; В: 10 нМ $< \text{IC}_{50} \leq 100$ нМ; С: 100 нМ $< \text{IC}_{50} \leq 1000$ нМ; D: $\text{IC}_{50} > 1000$ нМ).

Таблиця 4

Біологічна активність вибраних сполук

Сполука №	Назва за IUPAC	Axl IC_{50} (нМ)	Mer IC_{50} (нМ)	c-Met IC_{50} (нМ)
7	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піридо[3,2-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	D	D	C
12	1-N-[4-(7-хлорпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	D	C	C
13	1-N-[4-(7-бромпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
16	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	B
28	1-N-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	B

29	1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	A	A
30	1-N'-[4-(6,7-диметоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	A
43	1-N-[4-(6,7-диметилпіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
52	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6,7,8,9-тетрагідропіримідо[5,4-b]хінолін-4-ілокси)феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
57	1-N-[4-(6-ціано-7-метоксипіридо[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	B	C
65	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	A	B
66	1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	A
67	1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	A
85	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піридо[3,4-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
88	1-N-[4-(6-хлорпіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	D
91	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(6-метоксипіридо[3,4-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	B	C
95	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-(4-піридо[4,3-d]піримідин-4-ілоксифеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
101	1-N-[4-(7-хлорпіридо[4,3-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	C	C	C
104	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-(7-метоксипіридо[4,3-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	B	B
106	1-N-[4-(6-ціанохіназолін-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	D	C	D

115	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(оксетан-3-ілкарбамоіл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;	B	B	B
116	1-N-[4-[6-(циклопропілкарбамоіл)-7-метоксихіназолін-4-іл]оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	B	B
117	1-N-[4-(6-карбамоіл-7-метоксихіназолін-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	A	B
118	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-(2-піролідин-1-ілетилкарбамоіл)хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	A	B
119	трет-бутил (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоіл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат	B	B	C
120	трет-бутил (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-фторфеніл)карбамоіл]циклопропанкарбоніл]аміно]фенокси]-7-метоксихіназолін-6-карбоніл]аміно]метил]піролідин-1-карбоксилат	B	B	C
121	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[(2R)-піролідин-2-іл]метилкарбамоіл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;	A	A	A
122	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[7-метокси-6-[(2S)-піролідин-2-іл]метилкарбамоіл]хіназолін-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід;	A	A	B
139	1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	A
140	1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	A	A	A
141	1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід	B	A	A

Приклад Е: ІФА для автофосфорилування AXL в клітинах A-172

- Клітини гліобластоми A-172 (ATCC # CRL-1620) висівали з розрахунку $2,5 \times 10^5$ клітин/лунку на 24-лункові планшети (Greiner #662165) в середовищі DMEM (Thermo Fisher #11995-040), що містить 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) і 1 % пеніциліну-стрептоміцину (Thermo Fisher #15140-122). Клітини A-172 інкубували при 37 °C, 5 % CO₂ протягом 24 год, а потім культивували протягом 24 год в безсироватковому середовищі. Випробовувані сполуки серійно розбавляли для отримання 8-точкової кривої дози в свіжому безсироватковому середовищі до кінцевої концентрації 0,3% ДМСО (носії), додавали до клітин і інкубували протягом 1 год. Потім клітини стимулювали 1 μг/мл рекомбінантного Gas6 людини (R&D Systems #885-GSB-500) протягом 15 хв, промивали холодним ФБС і негайно лізували 150 μл холодного буфера для одноразового лізису [20 mM Тріс, 137 mM хлорид натрію, 2 mM EDTA, 10% гліцерин, як альтернатива 1% NP-40, 1 mM активованій ортованадат натрію, 1 mM PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка інгібітору протеази/фосфатази (Thermo Fisher #A32959)]. Лізати збирали і додавали 100 μл/лунку в набір для ІФА фосфо-AXL людини DuoSet IC (R&D Systems #DYC2228-2). Аналіз виконували відповідно до інструкцій виробника, і концентрації в зразках фосфо-AXL екстраполювали з використанням контролю фосфо-AXL людини (R&D Systems #841645) в якості стандарту. Лунки з позитивним контролем (активність 100%) містили лізати клітин, стимульовані Gas6, оброблені ДМСО. Лунки з негативним контролем (активність 0%) містили лізати клітин, стимульовані Gas6, оброблені контрольним інгібітором. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою нелінійного регресійного аналізу з використанням 4-параметричної логістичної кривої, підбраної в ActivityBase XE (IDBS).

Приклад F: ІФА для автофосфорилування Met в клітинах PC-3

Клітини раку передміхурової залози PC-3 (ATCC #CRL-1 435) висівали з розрахунку 4×10^4 клітин/лунку на 24-лункові планшети (Greiner #662165) в середовищі DMEM (Thermo Fisher

#11995-040), що містить 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) і 1% пеніциліну-стрептоміцину (Thermo Fisher #15140-122). Клітини PC-3 інкубували при 37°C, 5% CO₂ протягом 24 год, а потім культивували протягом 3 ч в безсироватковому середовищі. Випробовували сполуки серійно розбавляли для отримання 8-точкової кривої дози в свіжому безсироватковому середовищі до кінцевої концентрації 0,3% ДМСО (носії), додавали до клітин і інкубували протягом 1 год. Потім клітини стимулювали 100 нг/мл рекомбінантного HGF людини (R & D Systems #294-HG-250) протягом 10 хв, промивали холодним ФБС і негайно лізували 130 μ л холодного буфера для одноразового лізису [20 мМ Тріс, 137 мМ хлорид натрію, 2 мМ ЕДТА, 10% гліцерин, як альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активований ортованадат натрію, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка інгібітору протеази/фосфатази (Thermo Fisher #A32959)]. Лізати освітлювали центрифугуванням і додавали 100 μ мкл/лунку в сендвіч-ІФА фосфо-Met (pаnTyr) PathScan (Cell Signaling Technology #7333). Аналіз проводили відповідно до інструкцій виробника. Лунки з позитивним контролем (активність 100%) містили лізати клітин, стимульовані HGF, оброблені ДМСО. Лунки з негативним контролем (активність 0%) містили лізати клітин, стимульовані HGF, оброблені контрольним інгібітором. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою нелінійного регресійного аналізу з використанням 4-параметричної логістичної кривої, підібраної в ActivityBase XE (IDBS).

Приклад G: ІФА для автофосфорилування KDR в клітинах HUVEC

Ендотеліальні клітини пупкової вени людини або HUVEC (Lonza #C2519A) висівали з розрахунку 2 x 10⁴ клітин/лунку на 96-лункові планшети (Corning #3904) в середовищі зростання EGM-2 (Lonza #CC-3162), що містить 1 % пеніцилін-стрептоміцин (Thermo Fisher #15140-122). Клітини HUVEC інкубували при 37°C, 5% CO₂ протягом 24 год, а потім культивували протягом 24 год в безсироватковому базовому середовищі EBM-2 (Lonza #CC-3156), що містить 1 % пеніцилін-стрептоміцин. Випробовували сполуки серійно розбавляли для отримання 8-точкової кривої дози в свіжому безсироватковому середовищі до кінцевої концентрації 0,3% ДМСО (носії), додавали до клітин і інкубували протягом 1 год. Потім клітини стимулювали 100 нг/мл рекомбінантного VEGF165 людини (R&D Systems #293-VE-500) протягом 5 хв, промивали холодним ФБС і негайно лізували 130 μ л холодного буфера для одноразового лізису [20 мМ Тріс, 137 мМ хлорид натрію, 2 мМ ЕДТА, 10% гліцерин, як альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активований ортованадат натрію, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка інгібітору протеази/фосфатази (Thermo Fisher #A32959)]. Лізати збирали і додавали 100 μ мкл/лунку в набір для ІФА фосфо-KDR людини DuoSet IC (R&D Systems #DYC1766-2). Аналіз виконували відповідно до інструкцій виробника, і концентрації в зразках фосфо-KDR екстраполювали з використанням контролю фосфо-KDR людини (R&D Systems #841421) в якості стандарту. Лунки з позитивним контролем (активність 100%) містили лізати клітин, стимульовані VEGF165, оброблені ДМСО. Лунки з негативним контролем (активність 0%) містили нестимульовані лізати клітин. Значення IC₅₀ розраховували за допомогою нелінійного регресійного аналізу з використанням 4-параметричної логістичної кривої, підібраної в ActivityBase XE (IDBS).

Приклад H: ІФА для автофосфорилування Mer в тимчасово трансфікованих клітинах 293A

Клітини 293A (Thermo Fisher #R70507) висівали з розрахунку 1,5 x 10⁶ клітин/лунку на 100 мм чашку (Greiner #664169) в середовищі DMEM (Thermo Fisher #11995-040), що містить 10% ФБС (Thermo Fisher #26140-079), 1% MEM NEAA (Thermo Fisher #11140-050), 1% GlutaMax (Thermo Fisher #35050-061) і 1% пеніциліну-стрептоміцину (Thermo Fisher #15140-122). Клітини 293A інкубували при 37 °C, 5% CO₂ протягом 24 год, а потім трансфікували 6 μ г ДНК MERTK (Genescript #EX-Z8208-M02) з використанням реагенту для трансфекції TransIT LT1 (Mirus-Bio #MIR2305). Після 24 год інкубації трансфіковані клітини 293A висівали в кількості з розрахунку 1 x 10⁵ клітин/лунку на 96-лункові планшети (Corning #3904) в середовищі зростання DMEM протягом ночі. Випробовували сполуки серійно розбавляли для отримання 8-точкової кривої дози в свіжому безсироватковому середовищі до кінцевої концентрації 0,3% ДМСО (носії), додавали до клітин і інкубували протягом 1 год. Потім клітини негайно лізували 150 μ л холодного буфера для одноразового лізису [20 мМ Тріс, 137 мМ хлорид натрію, 2 мМ ЕДТА, 10% гліцерин, як альтернатива 1% NP-40, 1 мМ активований ортованадат натрію, 1 мМ PefaBloc SC (Sigma-Aldrich #11429868001), таблетка інгібітору протеази/фосфатази (Thermo Fisher #A32959)]. Лізати освітлювали центрифугуванням і додавали 50 μ л/лунку в набір фосфо-Mer людини для ІФА DuoSet IC (R&D Systems #DYC2579-2). Аналіз виконували відповідно до інструкцій виробника, і концентрації в зразках фосфо-Mer екстраполювали з використанням контролю фосфо-Mer людини (R&D Systems #841793) в якості стандарту. Лунки з позитивним контролем (активність 100%) містили лізати клітин, оброблені ДМСО. Лунки з негативним

контролем (активність 0%) містили лізати клітин, оброблені контрольним інгібітором. Значення IC_{50} розраховували за допомогою нелінійного регресійного аналізу з використанням 4-параметричної логістичної кривої, підібраної в ActivityBase XE (IDBS).

5 Сполуки за цим винаходом, як проілюстровано в цьому документі, показали значення IC_{50} в наступних діапазонах: A: $IC_{50} \leq 10$ нМ; B: $10 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 100$ нМ; C: $100 \text{ нМ} < IC_{50} \leq 300$ нМ; D: $IC_{50} > 300$ нМ. «НД» означає не досліджено.

Дані активності, отримані для сполук прикладу з використанням аналізів кінази на основі клітин в прикладах F, G, H і I представлені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Клітинна активність вибраних сполук

Сполука №	Axl	Mer	c-Met	KDR
	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)	IC_{50} (нМ)
7	НД	НД	НД	НД
12	НД	НД	НД	НД
13	НД	НД	НД	НД
16	НД	НД	НД	НД
19	В	В	В	С
28	В	В	С	В
29	В	НД	В	А
30	А	А	В	А
31	А	В	В	В
32	В	НД	С	С
33	С	НД	Д	С
34	А	А	В	В
35	А	А	А	В
43	НД	НД	НД	НД
52	НД	НД	НД	НД
57	НД	НД	НД	НД
65	А	В	В	А
66	А	НД	В	А
67	А	А	В	А
68	В	В	С	В
69	А	А	В	В
70	В	В	С	С
71	В	Д	С	В
72	А	В	В	В
73	А	А	В	А
74	С	НД	Д	В
75	В	В	В	В
76	А	А	В	В
78	В	НД	С	А
79	А	А	В	А
80	В	А	В	А
81	А	А	В	В
82	А	В	В	А
83	А	А	В	А
85	НД	НД	НД	НД
88	НД	НД	НД	НД
91	Д	НД	Д	Д
95	НД	НД	НД	НД
101	НД	НД	НД	НД

104	D	НД	D	D
106	НД	НД	НД	НД
115	D	НД	C	B
116	C	НД	C	B
117	A	НД	C	B
118	B	B	C	C
119	C	НД	D	B
120	D	НД	D	C
121	B	НД	C	C
122	B	НД	C	D
126	C	НД	D	D
129	B	C	C	C
130	B	B	B	A
139	A	A	B	A
140	A	A	A	A
141	B	НД	A	A
142	A	НД	B	A
149	A	A	B	A
150	A	A	A	A
151	B	B	B	A
152	A	НД	B	A
153	A	НД	B	A
157	D	НД	D	D
158	D	НД	D	D
159	D	НД	C	D
164	C	НД	D	C
165	B	НД	C	C
166	C	НД	C	B
167	C	НД	D	D
168	D	НД	C	D
169	B	НД	B	B
172	C	НД	D	D
173	C	НД	C	C
174	D	НД	C	D
176	A	НД	B	C
181	НД	НД	НД	НД
182	НД	НД	НД	НД
183	D	НД	D	D
184	D	НД	D	D
189	НД	НД	НД	НД

Приклад I: Фармакокінетичні дослідження

- 5 Фармакокінетичні властивості вибраних сполук, як описано в цьому документі, оцінювали на самцях пацюків лінії Sprague-Dawley. Дослідження, проведене не відповідно до GLP, було розроблено для вивчення фармакокінетики вибраних сполук в плазмі після внутрішньовенного або перорального введення дози самцям пацюків лінії Sprague-Dawley. У двох групах пацюкам-самцям лінії Sprague-Dawley (по три тварини в групі) вводили внутрішньовенно або перорально (через шлунковий зонд) дозу сполуки при рівні цільової дози 3 мг/кг. Тварин спостерігали на предмет будь-яких клінічно значущих відхилень під час дозування і в кожен період взяття зразків.

Тваринам в групі перорального введення не давали приймати корм протягом ночі перед введенням дози. Корм повертали після взяття зразка крові через 4 години після дозування. Воду не забирали.

- 15 Безпосередньо перед дозуванням реєстрували масу тіла кожної тварини. Дози (з точністю до 0,001 мл) були розраховані на основі маси тіла перед лікуванням (кг) і обсягу дози 2,5 мл/кг для внутрішньовенного введення і 5 мл/кг для перорального введення. Композиції для внутрішньовенного введення вводили через канюлю в яремну вену. Відразу після дозування канюлю промивали фізіологічним розчином і лінію перекривали. Пероральну дозу вводили

через зонд-голку для годування з кульковим наконечником. Дозуючі об'єми шприців для введення перевірялися другою особою перед дозуванням, і цей об'єм разом з результатами аналізу перевірки концентрації використовували для розрахунку фактично введеної дози. Дозуючі шприци зважували безпосередньо перед і одразу після дозування кожної тварини в якості гравіметричної перевірки.

Серійні зразки крові (близько 200 мкл на зразок) були взяті у кожної тварини через 0,083 (тільки IV дозування), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 (тільки PO пероральне дозування), 8, 24, 32, 48 і 72 годин після дозування. Зразки крові збирали в пробірки, що містять K_2EDTA , через недозуючу канюлю яремної вени (JVC), яку після кожного взяття промивали приблизно рівним обсягом фізіологічного розчину.

Зразки крові зберігали на вологому льоду до отримання плазми центрифугуванням (3500 об/хв при 5 °C протягом 10 хвилин) протягом 1 години після взяття. Зразки плазми переносили в матричні пробірки, а потім зберігали в морозильній камері при -80 °C.

Зразки плазми і зразки дозованої композиції аналізували на сполуки, що становлять інтерес, з використанням методів рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії (PX-MS/MS). Оцінки фармакокінетичних параметрів були розраховані на основі даних про концентрації в плазмі окремих тварин і часу з використанням фактичної дози на основі результатів аналізу дозованих складів, номінального часу взяття зразків (всі взяті зразки знаходилися в прийнятному діапазоні цільових значень) і некомпартментних методів. Дані залежності концентрації від часу були проаналізовані для відповідності моделі аналізу плазми при внутрішньовенному болюсі (IV) (201) або моделі аналізу плазми при позасудинному (PO) (200) дозуванні з використанням програмного забезпечення WinNonlin Phoenix версії 6.3 (Pharsight). Оцінювані фармакокінетичні параметри одноразової дози включають, при необхідності: C_{max} (пікова або максимальна концентрація, що спостерігається); T_{max} (час максимальної концентрації, що спостерігається); $T_{1/2}$ (кінцевий період напіввиведення); V_z (обсяг розподілу по кінцевій фазі); V_{ss} (обсяг розподілу у рівноважному стані); AUC_{INF} (площа під кривою «концентрація в плазмі-час»), розрахована від нуля до нескінченності; AUC_{last} (площа під кривою «концентрація в плазмі-час» від нуля до часу досягнення останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню); C_0 (зворотно екстрапольована концентрації в нульовий момент часу); CL (загальний кліренс організму); V_z/F (обсяг розподілу для позасудинного введення на основі термінальної фази); CL/F (загальний кліренс організму для позасудинного введення); $F\%$ (біодоступність); і MRT_{last} (середній час утримання).

Площі під кривою «концентрація в плазмі-час» (AUC) оцінювали з використанням лінійно-логарифмічного правила трапецій. Площу в часі (T_{last}) останньої концентрації, що спостерігається (C_{last}) реєструють як AUC_{last} . AUC , екстрапольовану на нескінченність, (AUC_{INF}) оцінювали шляхом додавання AUC_{last} і відношення C_{last}/λ_z , де λ_z , являє собою константу термінальної швидкості. Уявний кінцевий період напіввиведення ($T_{1/2}$) розраховували як $\ln(2)/\lambda_z$ і визначали з використанням нахилу лог-лінійної кривої концентрація-час кінцевої фази, яка визначається мінімум трьома крапками концентрації-час в плазмі. Період напіввиведення повідомляють, якщо кореляція для лінії регресії, виміряна за допомогою r в квадраті, становить $\geq 0,9$ при округленні. Після внутрішньовенного введення обсяг розподілу (V_z) розраховували як $\text{доза}/\lambda_z \cdot AUC_{INF-obs}$, кліренс (CL) розраховували як $\text{доза}/AUC_{INF-obs}$ і обсяг розподілу в рівноважному стані (V_{ss}) розраховували як $MRT_{INF} \cdot CL$. Середній час утримання (MRT) від часу дозування до моменту останньої вимірюваної концентрації розраховували як $AUMC_{last}/AUC_{last}$. Для моделі 200 біодоступність (тобто частина загальної дози, яка досягає системної циркуляції) не може бути розрахована. Отже, обсяг і кліренс для цієї моделі являє собою V_z/F або CL/F відповідно; де F визначається як біодоступність (тобто частка загальної дози, яка досягає системної циркуляції; $(\text{середнє } AUC_{last-po}/\text{середнє } AUC_{last-iv}) \cdot [\text{доза}_{IV}/\text{доза}_{PO}] \cdot 100$).

Інші варіанти здійснення

Вищевикладений опис був розкритий більш детально за допомогою ілюстрації та прикладу з метою ясності й розуміння. Винахід був описаний з посиланням на різні конкретні та переважні варіанти здійснення й методики. Однак слід розуміти, що може бути зроблено багато змін і модифікацій, залишаючись в межах суті та обсягу винаходу. Для фахівця в даній області техніки буде очевидним, що зміни і модифікації можуть бути здійснені в рамках обсягу прикладеної формули винаходу. Отже, слід розуміти, що наведений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження.

Отже, обсяг винаходу має бути визначений не з посиланням на вищенаведений опис, а має бути визначений з посиланням на наступну прикладену формулу винаходу разом з повним обсягом еквівалентів, на які має право така формула винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Exelixis, Inc.

5 <120> СПОЛУКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КІНАЗОЗАЛЕЖНИХ РОЗЛАДІВ

<130> 224990/18-001-PC/443525

10 <140> PCT/US2019/015289
<141> 25.01.2019

<150> 62/622 626
<151> 26.01.2018

15 <150> 62/622 629
<151> 26.01.2018

<160> 45

20 <170> PatentIn версія 3.5

<210> 1
<211> 587
<212> Білок
25 <213> Homo sapiens

<400> 1

30 Met Arg Pro Arg Gly Leu Pro Pro Leu Leu Val Val Leu Leu Gly Cys
5 10 15

Trp Ala Ser Val Ser Ala Gln Thr Asp Ala Thr Pro Ala Val Thr Thr
20 25 30

35 Glu Gly Leu Asn Ser Thr Glu Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly Thr Phe
35 40 45

40 Pro Ser Thr Arg Pro Pro Gly Thr Pro Arg Ala Pro Gly Pro Ser Ser
50 55 60

45 Gly Pro Arg Pro Thr Pro Val Thr Asp Val Ala Val Leu Cys Val Cys
65 70 75 80

Asp Leu Ser Pro Ala Gln Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Pro Asp
50 85 90 95

Cys Ser Ser Val Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Cys Ser Val Pro Val
100 105 110

55 Val Thr Gly Asp Ser Gln Phe Cys Ser Gln Lys Ala Val Ile Tyr Ser
115 120 125

60

Leu Asn Phe Thr Ala Asn Pro Pro Gln Arg Val Phe Glu Leu Val Asp
 130 135 140

 5 Gln Ile Asn Pro Ser Ile Phe Cys Ile His Ile Thr Asn Tyr Lys Pro
 145 150 155 160

 10 Ala Leu Ser Phe Ile Asn Pro Glu Val Pro Asp Glu Asn Asn Phe Asp
 165 170 175

 15 Thr Leu Met Lys Thr Ser Asp Gly Phe Thr Leu Asn Ala Glu Ser Tyr
 180 185 190

 Val Ser Phe Thr Thr Lys Leu Asp Ile Pro Thr Ala Ala Lys Tyr Glu
 195 200 205

 20 Tyr Gly Val Pro Leu Gln Thr Ser Asp Ser Phe Leu Arg Phe Pro Ser
 210 215 220

 25 Ser Leu Thr Ser Ser Leu Cys Thr Asp Asn Asn Pro Ala Ala Phe Leu
 225 230 235 240

 30 Val Asn Gln Ala Val Lys Cys Thr Arg Lys Ile Asn Leu Glu Gln Cys
 245 250 255

 35 Glu Glu Ile Glu Ala Leu Ser Met Ala Phe Tyr Ser Ser Pro Glu Ile
 260 265 270

 40 Leu Arg Val Pro Asp Ser Arg Lys Lys Val Pro Ile Thr Val Gln Ser
 275 280 285

 Ile Val Ile Gln Ser Leu Asn Lys Thr Leu Thr Arg Arg Glu Asp Thr
 290 295 300

 45 Asp Val Leu Gln Pro Thr Leu Val Asn Ala Gly His Phe Ser Leu Cys
 305 310 315 320

 50 Val Asn Val Val Leu Glu Val Lys Tyr Ser Leu Thr Tyr Thr Asp Ala
 325 330 335

 55 Gly Glu Val Thr Lys Ala Asp Leu Ser Phe Val Leu Gly Thr Val Ser
 340 345 350

 Ser Val Val Val Pro Leu Gln Gln Lys Phe Glu Ile His Phe Leu Gln
 355 360 365

 60

Glu Asn Thr Gln Pro Val Pro Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Val Val
 370 375 380

5 Gly Leu Pro Leu Ala Ala Gly Phe Gln Pro His Lys Gly Ser Gly Ile
 385 390 395 400

10 Ile Gln Thr Thr Asn Arg Tyr Gly Gln Leu Thr Ile Leu His Ser Thr
 405 410 415

15 Thr Glu Gln Asp Cys Leu Ala Leu Glu Gly Val Arg Thr Pro Val Leu
 420 425 430

Phe Gly Tyr Thr Met Gln Ser Gly Cys Lys Leu Arg Leu Thr Gly Ala
 435 440 445

20 Leu Pro Cys Gln Leu Val Ala Gln Lys Val Lys Ser Leu Leu Trp Gly
 450 455 460

25 Gln Gly Phe Pro Asp Tyr Val Ala Pro Phe Gly Asn Ser Gln Ala Gln
 465 470 475 480

30 Asp Met Leu Asp Trp Val Pro Ile His Phe Ile Thr Gln Ser Phe Asn
 485 490 495

35 Arg Lys Asp Ser Cys Gln Leu Pro Gly Ala Leu Val Ile Glu Val Lys
 500 505 510

Trp Thr Lys Tyr Gly Ser Leu Leu Asn Pro Gln Ala Lys Ile Val Asn
 515 520 525

40 Val Thr Ala Asn Leu Ile Ser Ser Ser Phe Pro Glu Ala Asn Ser Gly
 530 535 540

45 Asn Glu Arg Thr Ile Leu Ile Ser Thr Ala Val Thr Phe Val Asp Val
 545 550 555 560

50 Ser Ala Pro Ala Glu Ala Gly Phe Arg Ala Pro Pro Ala Ile Asn Ala
 565 570 575

55 Arg Leu Pro Phe Asn Phe Phe Phe Pro Phe Val
 580 585

<210> 2
 <211> 697
 <212> Білок
 60 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Phe Gln Pro Pro Ala Ala Leu Leu Leu Arg Leu Phe Leu Leu
5 5 10 15

Gln Gly Ile Leu Arg Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ala Phe Ile Pro Pro
10 20 25 30

Phe Ile Arg Met Ser Gly Pro Ala Val Ser Ala Ser Leu Val Gly Asp
15 35 40 45

Thr Glu Gly Val Thr Val Ser Leu Ala Val Leu Gln Asp Glu Ala Gly
50 55 60

Ile Leu Pro Ile Pro Thr Cys Gly Val Leu Asn Asn Glu Thr Glu Asp
20 65 70 75 80

Trp Ser Val Thr Val Ile Pro Gly Ala Lys Val Leu Glu Val Thr Val
25 85 90 95

Arg Trp Lys Arg Gly Leu Asp Trp Cys Ser Ser Asn Glu Thr Asp Ser
30 100 105 110

Phe Ser Glu Ser Pro Cys Ile Leu Gln Thr Leu Leu Val Ser Ala Ser
115 120 125

His Asn Ser Ser Cys Ser Ala His Leu Leu Ile Gln Val Glu Ile Tyr
35 130 135 140

Ala Asn Ser Ser Leu Thr His Asn Ala Ser Glu Asn Val Thr Val Ile
40 145 150 155 160

Pro Asn Gln Val Tyr Gln Pro Leu Gly Pro Cys Pro Cys Asn Leu Thr
45 165 170 175

Ala Gly Ala Cys Asp Val Arg Cys Cys Cys Asp Gln Glu Cys Ser Ser
50 180 185 190

Asn Leu Thr Thr Leu Phe Arg Arg Ser Cys Phe Thr Gly Val Phe Gly
195 200 205

Gly Asp Val Asn Pro Pro Phe Asp Gln Leu Cys Ser Ala Gly Thr Thr
55 210 215 220

60

	Thr Arg Gly Val Pro Asp Trp Phe Pro Phe Leu Cys Val Gln Ser Pro
	225 230 235 240
5	Leu Ala Asn Thr Pro Phe Leu Gly Tyr Phe Tyr His Gly Ala Val Ser
	245 250 255
10	Pro Lys Gln Asp Ser Ser Phe Glu Val Tyr Val Asp Thr Asp Ala Lys
	260 265 270
15	Asp Phe Ala Asp Phe Gly Tyr Lys Gln Gly Asp Pro Ile Met Thr Val
	275 280 285
20	Lys Lys Ala Tyr Phe Thr Ile Pro Gln Val Ser Leu Ala Gly Gln Cys
	290 295 300
	Met Gln Asn Ala Pro Val Ala Phe Leu His Asn Phe Asp Val Lys Cys
	305 310 315 320
25	Val Thr Asn Leu Glu Leu Tyr Gln Glu Arg Asp Gly Ile Ile Asn Ala
	325 330 335
30	Lys Ile Lys Asn Val Ala Leu Gly Gly Ile Val Thr Pro Lys Val Ile
	340 345 350
35	Tyr Glu Glu Ala Thr Asp Leu Asp Lys Phe Ile Thr Asn Thr Glu Thr
	355 360 365
40	Pro Leu Asn Asn Gly Ser Thr Pro Arg Ile Val Asn Val Glu Glu His
	370 375 380
	Tyr Ile Phe Lys Trp Asn Asn Asn Thr Ile Ser Glu Ile Asn Val Lys
	385 390 395 400
45	Ile Phe Arg Ala Glu Ile Asn Ala His Gln Lys Gly Ile Met Thr Gln
	405 410 415
50	Arg Phe Val Val Lys Phe Leu Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Glu Glu Glu
	420 425 430
55	Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Gln Leu Gly Lys Pro Val Arg Ala Leu
	435 440 445
60	Asn Ile Asn Arg Met Asn Asn Val Thr Thr Leu His Leu Trp Gln Ser
	450 455 460

	Ala Gly Arg Gly Leu Cys Thr Ser Ala Thr Phe Lys Pro Ile Leu Phe
	465 470 475 480
5	Gly Glu Asn Val Leu Ser Gly Cys Leu Leu Glu Val Gly Ile Asn Glu
	485 490 495
10	Asn Cys Thr Gln Leu Arg Glu Asn Ala Val Glu Arg Leu Asp Ser Leu
	500 505 510
15	Ile Gln Ala Thr His Val Ala Met Arg Gly Asn Ser Asp Tyr Ala Asp
	515 520 525
20	Leu Ser Asp Gly Trp Leu Glu Ile Ile Arg Val Asp Ala Pro Asp Pro
	530 535 540
	Gly Ala Asp Pro Leu Ala Ser Ser Val Asn Gly Met Cys Leu Asp Ile
	545 550 555 560
25	Pro Ala His Leu Ser Ile Arg Ile Leu Ile Ser Asp Ala Gly Ala Val
	565 570 575
30	Glu Gly Ile Thr Gln Gln Glu Ile Leu Gly Val Glu Thr Arg Phe Ser
	580 585 590
35	Ser Val Asn Trp Gln Tyr Gln Cys Gly Leu Thr Cys Glu His Lys Ala
	595 600 605
40	Asp Leu Leu Pro Ile Ser Ala Ser Val Gln Phe Ile Lys Ile Pro Ala
	610 615 620
	Gln Leu Pro His Pro Leu Thr Arg Phe Gln Ile Asn Tyr Thr Glu Tyr
	625 630 635 640
45	Asp Cys Asn Arg Asn Glu Val Cys Trp Pro Gln Leu Leu Tyr Pro Trp
	645 650 655
50	Thr Gln Tyr Tyr Gln Gly Glu Leu His Ser Gln Cys Val Ala Lys Gly
	660 665 670
55	Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Thr Leu Ala Leu Phe Leu Ser Asn Pro
	675 680 685
60	Trp Thr Arg Ile Cys Lys Ala Tyr Ser
	690 695

<210> 3
 <211> 607
 <212> Бинок
 <213> Homo sapiens

5

<400> 3

Met Arg Thr Pro Gln Leu Ala Leu Leu Gln Val Phe Phe Leu Val Phe
 5 10 15

10

Pro Asp Gly Val Arg Pro Gln Pro Ser Ser Ser Pro Ser Gly Ala Val
 20 25 30

15

Pro Thr Ser Leu Glu Leu Gln Arg Gly Thr Asp Gly Gly Thr Leu Gln
 35 40 45

20

Ser Pro Ser Glu Ala Thr Ala Thr Arg Pro Ala Val Pro Gly Leu Pro
 50 55 60

25

Thr Val Val Pro Thr Leu Val Thr Pro Ser Ala Pro Gly Asn Arg Thr
 65 70 75 80

30

Val Asp Leu Phe Pro Val Leu Pro Ile Cys Val Cys Asp Leu Thr Pro
 85 90 95

Gly Ala Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Arg Asp Cys Tyr Leu Leu
 100 105 110

35

His Pro Arg Thr Val Phe Ser Phe Cys Leu Pro Gly Ser Val Arg Ser
 115 120 125

40

Ser Ser Trp Val Cys Val Asp Asn Ser Val Ile Phe Arg Ser Asn Ser
 130 135 140

45

Pro Phe Pro Ser Arg Val Phe Met Asp Ser Asn Gly Ile Arg Gln Phe
 145 150 155 160

Cys Val His Val Asn Asn Ser Asn Leu Asn Tyr Phe Gln Lys Leu Gln
 165 170 175

50

Lys Val Asn Ala Thr Asn Phe Gln Ala Leu Ala Ala Glu Phe Gly Gly
 180 185 190

55

Glu Ser Phe Thr Ser Thr Phe Gln Thr Gln Ser Pro Pro Ser Phe Tyr
 195 200 205

60

Arg Ala Gly Asp Pro Ile Leu Thr Tyr Phe Pro Lys Trp Ser Val Ile
 210 215 220

 5 Ser Leu Leu Arg Gln Pro Ala Gly Val Gly Ala Gly Gly Leu Cys Ala
 225 230 235 240

 10 Glu Ser Asn Pro Ala Gly Phe Leu Glu Ser Lys Ser Thr Thr Cys Thr
 245 250 255

 15 Arg Phe Phe Lys Asn Leu Ala Ser Ser Cys Thr Leu Asp Ser Ala Leu
 260 265 270

 20 Asn Ala Ala Ser Tyr Tyr Asn Phe Thr Val Leu Lys Val Pro Arg Ser
 275 280 285

 Met Thr Asp Pro Gln Asn Met Glu Phe Gln Val Pro Val Ile Leu Thr
 290 295 300

 25 Ser Gln Ala Asn Ala Pro Leu Leu Ala Gly Asn Thr Cys Gln Asn Val
 305 310 315 320

 30 Val Ser Gln Val Thr Tyr Glu Ile Glu Thr Asn Gly Thr Phe Gly Ile
 325 330 335

 35 Gln Lys Val Ser Val Ser Leu Gly Gln Thr Asn Leu Thr Val Glu Pro
 340 345 350

 40 Gly Ala Ser Leu Gln Gln His Phe Ile Leu Arg Phe Arg Ala Phe Gln
 355 360 365

 Gln Ser Thr Ala Ala Ser Leu Thr Ser Pro Arg Ser Gly Asn Pro Gly
 370 375 380

 45 Tyr Ile Val Gly Lys Pro Leu Leu Ala Leu Thr Asp Asp Ile Ser Tyr
 385 390 395 400

 50 Ser Met Thr Leu Leu Gln Ser Gln Gly Asn Gly Ser Cys Ser Val Lys
 405 410 415

 55 Arg His Glu Val Gln Phe Gly Val Asn Ala Ile Ser Gly Cys Lys Leu
 420 425 430

 Arg Leu Lys Lys Ala Asp Cys Ser His Leu Gln Gln Glu Ile Tyr Gln
 435 440 445

 60

Thr Leu His Gly Arg Pro Arg Pro Glu Tyr Val Ala Ile Phe Gly Asn
450 455 460

5 Ala Asp Pro Ala Gln Lys Gly Gly Trp Thr Arg Ile Leu Asn Arg His
465 470 475 480

10 Cys Ser Ile Ser Ala Ile Asn Cys Thr Ser Cys Cys Leu Ile Pro Val
485 490 495

15 Ser Leu Glu Ile Gln Val Leu Trp Ala Tyr Val Gly Leu Leu Ser Asn
500 505 510

Pro Gln Ala His Val Ser Gly Val Arg Phe Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
515 520 525

20 Ile Gln Asp Ser Gln Gln Val Thr Glu Val Ser Leu Thr Thr Leu Val
530 535 540

25 Asn Phe Val Asp Ile Thr Gln Lys Pro Gln Pro Pro Arg Gly Gln Pro
545 550 555 560

30 Lys Met Asp Trp Lys Trp Pro Phe Asp Phe Phe Pro Phe Lys Val Ala
565 570 575

35 Phe Ser Arg Gly Val Phe Ser Gln Lys Cys Ser Val Ser Pro Ile Leu
580 585 590

Ile Leu Cys Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Asn Leu Glu Thr Met
595 600 605

40
<210> 4
<211> 106
<212> Білок
<213> Homo sapiens

45
<400> 4

Met Ala Thr Pro Gly Pro Val Ile Pro Glu Val Pro Phe Glu Pro Ser
5 10 15

50
Lys Pro Pro Val Ile Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Arg Asn Pro
20 25 30

55
Glu Ser Phe Lys Glu Lys Phe Val Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

60

Val Pro Ile Gly Cys Leu Ala Thr Ala Ala Ala Leu Thr Tyr Gly Leu
50 55 60

5 Tyr Ser Phe His Arg Gly Asn Ser Gln Arg Ser Gln Leu Met Met Arg
65 70 75 80

10 Thr Arg Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Val Ala Ala Ile Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Ala Val Thr Ala Met Lys Ser Arg Pro
100 105

15

<210> 5
<211> 106
<212> Білок
20 <213> Homo sapiens

<400> 5

25 Met Ala Thr Leu Gly Phe Val Thr Pro Glu Ala Pro Phe Glu Ser Ser
5 10 15

Lys Pro Pro Ile Phe Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

30

Glu Gly Phe Lys Glu Lys Phe Leu Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

35

Val Pro Ile Gly Phe Leu Cys Thr Ala Ala Val Leu Thr Asn Gly Leu
50 55 60

40 Tyr Cys Phe His Gln Gly Asn Ser Gln Cys Ser Arg Leu Met Met His
65 70 75 80

Thr Gln Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Ile Ala Ala Ile Leu Leu Gly
45 85 90 95

Leu Ala Ala Thr Ala Met Lys Ser Pro Pro
100 105

50

<210> 6
<211> 132
<212> Білок
55 <213> Homo sapiens

<400> 6

60 Met Cys Ser Ala Gly Glu Leu Leu Arg Gly Gly Asp Gly Gly Glu Arg
5 10 15

Asp Glu Asp Gly Asp Ala Leu Ala Glu Arg Glu Ala Ala Gly Thr Gly
 20 25 30
 5
 Trp Asp Pro Gly Ala Ser Pro Arg Arg Arg Gly Gln Arg Pro Lys Glu
 35 40 45
 10
 Ser Glu Gln Asp Val Glu Asp Ser Gln Asn His Thr Gly Glu Pro Val
 50 55 60
 15 Gly Asp Asp Tyr Lys Lys Met Gly Thr Leu Phe Gly Glu Leu Asn Lys
 65 70 75 80
 20 Asn Leu Ile Asn Met Gly Phe Thr Arg Met Tyr Phe Gly Glu Arg Ile
 85 90 95
 Val Glu Pro Val Ile Val Ile Phe Phe Trp Val Met Leu Trp Phe Leu
 100 105 110
 25
 Gly Leu Gln Ala Leu Gly Leu Val Ala Val Leu Cys Leu Val Ile Ile
 115 120 125
 30
 Tyr Val Gln Gln
 130
 35 <210> 7
 <211> 1104
 <212> Бінок
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 7
 Met Glu Arg Ser Pro Gly Glu Gly Pro Ser Pro Ser Pro Met Asp Gln
 5 10 15
 45
 Pro Ser Ala Pro Ser Asp Pro Thr Asp Gln Pro Pro Ala Ala His Ala
 20 25 30
 50 Lys Pro Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gln Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ala
 35 40 45
 55 Gly Glu Ala Leu Ala Val Leu Thr Ser Phe Gly Arg Arg Leu Leu Val
 50 55 60
 Leu Ile Pro Val Tyr Leu Ala Gly Ala Val Gly Leu Ser Val Gly Phe
 65 70 75 80
 60

Val Leu Phe Gly Leu Ala Leu Tyr Leu Gly Trp Arg Arg Val Arg Asp
85 90 95

5 Glu Lys Glu Arg Ser Leu Arg Ala Ala Arg Gln Leu Leu Asp Asp Glu
100 105 110

10 Glu Gln Leu Thr Ala Lys Thr Leu Tyr Met Ser His Arg Glu Leu Pro
115 120 125

15 Ala Trp Val Ser Phe Pro Asp Val Glu Lys Ala Glu Trp Leu Asn Lys
130 135 140

20 Ile Val Ala Gln Val Trp Pro Phe Leu Gly Gln Tyr Met Glu Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ala Glu Thr Val Ala Pro Ala Val Arg Gly Ser Asn Pro His Leu
165 170 175

25 Gln Thr Phe Thr Phe Thr Arg Val Glu Leu Gly Glu Lys Pro Leu Arg
180 185 190

30 Ile Ile Gly Val Lys Val His Pro Gly Gln Arg Lys Glu Gln Ile Leu
195 200 205

35 Leu Asp Leu Asn Ile Ser Tyr Val Gly Asp Val Gln Ile Asp Val Glu
210 215 220

40 Val Lys Lys Tyr Phe Cys Lys Ala Gly Val Lys Gly Met Gln Leu His
225 230 235 240

Gly Val Leu Arg Val Ile Leu Glu Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Phe
245 250 255

45 Val Gly Ala Val Ser Met Phe Phe Ile Arg Arg Pro Thr Leu Asp Ile
260 265 270

50 Asn Trp Thr Gly Met Thr Asn Leu Leu Asp Ile Pro Gly Leu Ser Ser
275 280 285

55 Leu Ser Asp Thr Met Ile Met Asp Ser Ile Ala Ala Phe Leu Val Leu
290 295 300

60 Pro Asn Arg Leu Leu Val Pro Leu Val Pro Asp Leu Gln Asp Val Ala
305 310 315 320

Gln Leu Arg Ser Pro Leu Pro Arg Gly Ile Ile Arg Ile His Leu Leu
 325 330 335
 5
 Ala Ala Arg Gly Leu Ser Ser Lys Asp Lys Tyr Val Lys Gly Leu Ile
 340 345 350
 10
 Glu Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Leu Val Arg Leu Gly Thr Gln Thr
 355 360 365
 15
 Phe Cys Ser Arg Val Ile Asp Glu Glu Leu Asn Pro Gln Trp Gly Glu
 370 375 380
 20
 Thr Tyr Glu Val Met Val His Glu Val Pro Gly Gln Glu Ile Glu Val
 385 390 395 400
 Glu Val Phe Asp Lys Asp Pro Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Met
 405 410 415
 25
 Lys Leu Asp Val Gly Lys Val Leu Gln Ala Ser Val Leu Asp Asp Trp
 420 425 430
 30
 Phe Pro Leu Gln Gly Gly Gln Gly Gln Val His Leu Arg Leu Glu Trp
 435 440 445
 35
 Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ala Glu Lys Leu Glu Gln Val Leu Gln Trp
 450 455 460
 40
 Asn Trp Gly Val Ser Ser Arg Pro Asp Pro Pro Ser Ala Ala Ile Leu
 465 470 475 480
 Val Val Tyr Leu Asp Arg Ala Gln Asp Leu Pro Leu Lys Lys Gly Asn
 485 490 495
 45
 Lys Glu Pro Asn Pro Met Val Gln Leu Ser Ile Gln Asp Val Thr Gln
 500 505 510
 50
 Glu Ser Lys Ala Val Tyr Ser Thr Asn Cys Pro Val Trp Glu Glu Ala
 515 520 525
 55
 Phe Arg Phe Phe Leu Gln Asp Pro Gln Ser Gln Glu Leu Asp Val Gln
 530 535 540
 60
 Val Lys Asp Asp Ser Arg Ala Leu Thr Leu Gly Ala Leu Thr Leu Pro
 545 550 555 560

Leu Ala Arg Leu Leu Thr Ala Pro Glu Leu Ile Leu Asp Gln Trp Phe
 565 570 575
 5
 Gln Leu Ser Ser Ser Gly Pro Asn Ser Arg Leu Tyr Met Lys Leu Val
 580 585 590
 10 Met Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Ser Glu Ile Cys Phe Pro Thr Val
 595 600 605
 15 Pro Gly Cys Pro Gly Ala Trp Asp Val Asp Ser Glu Asn Pro Gln Arg
 610 615 620
 20 Gly Ser Ser Val Asp Ala Pro Pro Arg Pro Cys His Thr Thr Pro Asp
 625 630 635 640
 Ser Gln Phe Gly Thr Glu His Val Leu Arg Ile His Val Leu Glu Ala
 645 650 655
 25 Gln Asp Leu Ile Ala Lys Asp Arg Phe Leu Gly Gly Leu Val Lys Gly
 660 665 670
 30 Lys Ser Asp Pro Tyr Val Lys Leu Lys Leu Ala Gly Arg Ser Phe Arg
 675 680 685
 35 Ser His Val Val Arg Glu Asp Leu Asn Pro Arg Trp Asn Glu Val Phe
 690 695 700
 40 Glu Val Ile Val Thr Ser Val Pro Gly Gln Glu Leu Glu Val Glu Val
 705 710 715 720
 Phe Asp Lys Asp Leu Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Cys Lys Val
 725 730 735
 45 Arg Leu Thr Thr Val Leu Asn Ser Gly Phe Leu Asp Glu Trp Leu Thr
 740 745 750
 50 Leu Glu Asp Val Pro Ser Gly Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Arg Leu
 755 760 765
 55 Thr Pro Arg Pro Thr Ala Ala Glu Leu Glu Glu Val Leu Gln Val Asn
 770 775 780
 60 Ser Leu Ile Gln Thr Gln Lys Ser Ala Glu Leu Ala Ala Leu Leu
 785 790 795 800

5 Ser Ile Tyr Met Glu Arg Ala Glu Asp Leu Pro Leu Arg Lys Gly Thr
 805 810 815
 Lys His Leu Ser Pro Tyr Ala Thr Leu Thr Val Gly Asp Ser Ser His
 820 825 830
 10 Lys Thr Lys Thr Ile Ser Gln Thr Ser Ala Pro Val Trp Asp Glu Ser
 835 840 845
 15 Ala Ser Phe Leu Ile Arg Lys Pro His Thr Glu Ser Leu Glu Leu Gln
 850 855 860
 20 Val Arg Gly Glu Gly Thr Gly Val Leu Gly Ser Leu Ser Leu Pro Leu
 865 870 875 880
 25 Ser Glu Leu Leu Val Ala Asp Gln Leu Cys Leu Asp Arg Trp Phe Thr
 885 890 895
 Leu Ser Ser Gly Gln Gly Gln Val Leu Leu Arg Ala Gln Leu Gly Ile
 900 905 910
 30 Leu Val Ser Gln His Ser Gly Val Glu Ala His Ser His Ser Tyr Ser
 915 920 925
 35 His Ser Ser Ser Ser Leu Ser Glu Glu Pro Glu Leu Ser Gly Gly Pro
 930 935 940
 40 Pro His Ile Thr Ser Ser Ala Pro Glu Leu Arg Gln Arg Leu Thr His
 945 950 955 960
 Val Asp Ser Pro Leu Glu Ala Pro Ala Gly Pro Leu Gly Gln Val Lys
 965 970 975
 45 Leu Thr Leu Trp Tyr Tyr Ser Glu Glu Arg Lys Leu Val Ser Ile Val
 980 985 990
 50 His Gly Cys Arg Ser Leu Arg Gln Asn Gly Arg Asp Pro Pro Asp Pro
 995 1000 1005
 55 Tyr Val Ser Leu Leu Leu Leu Pro Asp Lys Asn Arg Gly Thr Lys
 1010 1015 1020
 60 Arg Arg Thr Ser Gln Lys Lys Arg Thr Leu Ser Pro Glu Phe Asn
 1025 1030 1035

5 Glu Arg Phe Glu Trp Glu Leu Pro Leu Asp Glu Ala Gln Arg Arg
 1040 1045 1050

 10 Lys Leu Asp Val Ser Val Lys Ser Asn Ser Ser Phe Met Ser Arg
 1055 1060 1065

 15 Glu Arg Glu Leu Leu Gly Lys Val Gln Leu Asp Leu Ala Glu Thr
 1070 1075 1080

 20 Asp Leu Ser Gln Gly Val Ala Arg Trp Tyr Asp Leu Met Asp Asn
 1085 1090 1095

 25 Lys Asp Lys Gly Ser Ser
 1100

 30 <210> 8
 <211> 271
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 8

 35 Met Arg Gly Asn Leu Ala Leu Val Gly Val Leu Ile Ser Leu Ala Phe
 5 10 15

 40 Leu Ser Leu Leu Pro Ser Gly His Pro Gln Pro Ala Gly Asp Asp Ala
 20 25 30

 Cys Ser Val Gln Ile Leu Val Pro Gly Leu Lys Gly Asp Ala Gly Glu
 35 40 45

 Lys Gly Asp Lys Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Arg Val Gly Pro Thr
 50 55 60

 45 Gly Glu Lys Gly Asp Met Gly Asp Lys Gly Gln Lys Gly Ser Val Gly
 65 70 75 80

 50 Arg His Gly Lys Ile Gly Pro Ile Gly Ser Lys Gly Glu Lys Gly Asp
 85 90 95

 55 Ser Gly Asp Ile Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly Glu Pro Gly Leu Pro
 100 105 110

 60 Cys Glu Cys Ser Gln Leu Arg Lys Ala Ile Gly Glu Met Asp Asn Gln
 115 120 125

Val Ser Gln Leu Thr Ser Glu Leu Lys Phe Ile Lys Asn Ala Val Ala
 130 135 140
 5
 Gly Val Arg Glu Thr Glu Ser Lys Ile Tyr Leu Leu Val Lys Glu Glu
 145 150 155 160
 10
 Lys Arg Tyr Ala Asp Ala Gln Leu Ser Cys Gln Gly Arg Gly Gly Thr
 165 170 175
 15
 Leu Ser Met Pro Lys Asp Glu Ala Ala Asn Gly Leu Met Ala Ala Tyr
 180 185 190
 20
 Leu Ala Gln Ala Gly Leu Ala Arg Val Phe Ile Gly Ile Asn Asp Leu
 195 200 205
 25
 Glu Lys Glu Gly Ala Phe Val Tyr Ser Asp His Ser Pro Met Arg Thr
 210 215 220
 30
 Phe Asn Lys Trp Arg Ser Gly Glu Pro Asn Asn Ala Tyr Asp Glu Glu
 225 230 235 240
 35
 Asp Cys Val Glu Met Val Ala Ser Gly Gly Trp Asn Asp Val Ala Cys
 245 250 255
 40
 His Thr Thr Met Tyr Phe Met Cys Glu Phe Asp Lys Glu Asn Met
 260 265 270
 <210> 9
 <211> 847
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 45
 Met Phe Lys Cys Trp Ser Val Val Leu Val Leu Gly Phe Ile Phe Leu
 5 10 15
 50
 Glu Ser Glu Gly Arg Pro Thr Lys Glu Gly Gly Tyr Gly Leu Lys Ser
 20 25 30
 55
 Tyr Gln Pro Leu Met Arg Leu Arg His Lys Gln Glu Lys Asn Gln Glu
 35 40 45
 60
 Ser Ser Arg Val Lys Gly Phe Met Ile Gln Asp Gly Pro Phe Gly Ser
 50 55 60

Cys Glu Asn Lys Tyr Cys Gly Leu Gly Arg His Cys Val Thr Ser Arg
 65 70 75 80
 5
 Glu Thr Gly Gln Ala Glu Cys Ala Cys Met Asp Leu Cys Lys Arg His
 85 90 95
 10 Tyr Lys Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Glu Phe Tyr Glu Asn His Cys
 100 105 110
 15 Glu Val His Arg Ala Ala Cys Leu Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Val
 115 120 125
 20 His Asn Glu Asp Cys Phe Phe Lys Gly Asp Lys Cys Lys Thr Thr Glu
 130 135 140
 Tyr Ser Lys Met Lys Asn Met Leu Leu Asp Leu Gln Asn Gln Lys Tyr
 145 150 155 160
 25 Ile Met Gln Glu Asn Glu Asn Pro Asn Gly Asp Asp Ile Ser Arg Lys
 165 170 175
 30 Lys Leu Leu Val Asp Gln Met Phe Lys Tyr Phe Asp Ala Asp Ser Asn
 180 185 190
 35 Gly Leu Val Asp Ile Asn Glu Leu Thr Gln Val Ile Lys Gln Glu Glu
 195 200 205
 40 Leu Gly Lys Asp Leu Phe Asp Cys Thr Leu Tyr Val Leu Leu Lys Tyr
 210 215 220
 Asp Asp Phe Asn Ala Asp Lys His Leu Ala Leu Glu Glu Phe Tyr Arg
 225 230 235 240
 45 Ala Phe Gln Val Ile Gln Leu Ser Leu Pro Glu Asp Gln Lys Leu Ser
 245 250 255
 50 Ile Thr Ala Ala Thr Val Gly Gln Ser Ala Val Leu Ser Cys Ala Ile
 260 265 270
 55 Gln Gly Thr Leu Arg Pro Pro Ile Ile Trp Lys Arg Asn Asn Ile Ile
 275 280 285
 60 Leu Asn Asn Leu Asp Leu Glu Asp Ile Asn Asp Phe Gly Asp Asp Gly
 290 295 300

Ser Leu Tyr Ile Thr Lys Val Thr Thr Thr His Val Gly Asn Tyr Thr
 305 310 315 320
 5
 Cys Tyr Ala Asp Gly Tyr Glu Gln Val Tyr Gln Thr His Ile Phe Gln
 325 330 335
 10
 Val Asn Val Pro Pro Val Ile Arg Val Tyr Pro Glu Ser Gln Ala Arg
 340 345 350
 15
 Glu Pro Gly Val Thr Ala Ser Leu Arg Cys His Ala Glu Gly Ile Pro
 355 360 365
 20
 Lys Pro Gln Leu Gly Trp Leu Lys Asn Gly Ile Asp Ile Thr Pro Lys
 370 375 380
 Leu Ser Lys Gln Leu Thr Leu Gln Ala Asn Gly Ser Glu Val His Ile
 385 390 395 400
 25
 Ser Asn Val Arg Tyr Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Thr Cys Ile Ala Lys
 405 410 415
 30
 Asn Glu Ala Gly Val Asp Glu Asp Ile Ser Ser Leu Phe Val Glu Asp
 420 425 430
 35
 Ser Ala Arg Lys Thr Leu Ala Asn Ile Leu Trp Arg Glu Glu Gly Leu
 435 440 445
 40
 Gly Ile Gly Asn Met Phe Tyr Val Phe Tyr Glu Asp Gly Ile Lys Val
 450 455 460
 Ile Gln Pro Ile Glu Cys Glu Phe Gln Arg His Ile Lys Pro Ser Glu
 465 470 475 480
 45
 Lys Leu Leu Gly Phe Gln Asp Glu Val Cys Pro Lys Ala Glu Gly Asp
 485 490 495
 50
 Glu Val Gln Arg Cys Val Trp Ala Ser Ala Val Asn Val Lys Asp Lys
 500 505 510
 55
 Phe Ile Tyr Val Ala Gln Pro Thr Leu Asp Arg Val Leu Ile Val Asp
 515 520 525
 60
 Val Gln Ser Gln Lys Val Val Gln Ala Val Ser Thr Asp Pro Val Pro
 530 535 540

	Val Lys Leu His Tyr Asp Lys Ser His Asp Gln Val Trp Val Leu Ser
	545 550 555 560
5	Trp Gly Thr Leu Glu Lys Thr Ser Pro Thr Leu Gln Val Ile Thr Leu
	565 570 575
10	Ala Ser Gly Asn Val Pro His His Thr Ile His Thr Gln Pro Val Gly
	580 585 590
15	Lys Gln Phe Asp Arg Val Asp Asp Phe Phe Ile Pro Thr Thr Thr Leu
	595 600 605
20	Ile Ile Thr His Met Arg Phe Gly Phe Ile Leu His Lys Asp Glu Ala
	610 615 620
	Ala Leu Gln Lys Ile Asp Leu Glu Thr Met Ser Tyr Ile Lys Thr Ile
	625 630 635 640
25	Asn Leu Lys Asp Tyr Lys Cys Val Pro Gln Ser Leu Ala Tyr Thr His
	645 650 655
30	Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe Ile Gly Cys Lys Pro Asp Ser Thr Gly Ala
	660 665 670
35	Val Ser Pro Gln Val Met Val Asp Gly Val Thr Asp Ser Val Ile Gly
	675 680 685
40	Phe Asn Ser Asp Val Thr Gly Thr Pro Tyr Val Ser Pro Asp Gly His
	690 695 700
	Tyr Leu Val Ser Ile Asn Asp Val Lys Gly Leu Val Arg Val Gln Tyr
	705 710 715 720
45	Ile Thr Ile Arg Gly Glu Ile Gln Glu Ala Phe Asp Ile Tyr Thr Asn
	725 730 735
50	Leu His Ile Ser Asp Leu Ala Phe Gln Pro Ser Phe Thr Glu Ala His
	740 745 750
55	Gln Tyr Asn Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Thr Gln Thr Asp Val Leu Phe
	755 760 765
60	Val Glu Leu Ser Ser Gly Lys Val Lys Met Ile Lys Ser Leu Lys Glu
	770 775 780

Pro Leu Lys Ala Glu Glu Trp Pro Trp Asn Arg Lys Asn Arg Gln Ile
785 790 795 800

5 Gln Asp Ser Gly Leu Phe Gly Gln Tyr Leu Met Thr Pro Ser Lys Asp
805 810 815

10 Ser Leu Phe Ile Leu Asp Gly Arg Leu Asn Lys Leu Asn Cys Glu Ile
820 825 830

15 Thr Glu Val Glu Lys Gly Asn Thr Val Ile Trp Val Gly Asp Ala
835 840 845

<210> 10
<211> 470
20 <212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 10

25 Met Ser Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ala Arg Ala Gly Leu Gly Leu
5 10 15

30 Leu Leu Gly Thr Ala Ala Gly Leu Gly Phe Leu Cys Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Gln Arg Trp Lys Arg Thr Gln Arg His Gly Arg Ser Gln Ser Leu Pro
35 40 45

35 Asn Ser Leu Asp Tyr Thr Gln Thr Ser Asp Pro Gly Arg His Val Met
50 55 60

40 Leu Leu Arg Ala Val Pro Gly Gly Ala Gly Asp Ala Ser Val Leu Pro
65 70 75 80

45 Ser Leu Pro Arg Glu Gly Gln Glu Lys Val Leu Asp Arg Leu Asp Phe
85 90 95

50 Val Leu Thr Ser Leu Val Ala Leu Arg Arg Glu Val Glu Glu Leu Arg
100 105 110

Ser Ser Leu Arg Gly Leu Ala Gly Glu Ile Val Gly Glu Val Arg Cys
115 120 125

55 His Met Glu Glu Asn Gln Arg Val Ala Arg Arg Arg Phe Pro Phe
130 135 140

60

	Val Arg Glu Arg Ser Asp Ser Thr Gly Ser Ser Ser Val Tyr Phe Thr
	145 150 155 160
5	Ala Ser Ser Gly Ala Thr Phe Thr Asp Ala Glu Ser Glu Gly Gly Tyr
	165 170 175
10	Thr Thr Ala Asn Ala Glu Ser Asp Asn Glu Arg Asp Ser Asp Lys Glu
	180 185 190
15	Ser Glu Asp Gly Glu Asp Glu Val Ser Cys Glu Thr Val Lys Met Gly
	195 200 205
20	Arg Lys Asp Ser Leu Asp Leu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Gly Ala Ser
	210 215 220
	Ser Ala Leu Glu Ala Gly Gly Ser Ser Gly Leu Glu Asp Val Leu Pro
	225 230 235 240
25	Leu Leu Gln Gln Ala Asp Glu Leu His Arg Gly Asp Glu Gln Gly Lys
	245 250 255
30	Arg Glu Gly Phe Gln Leu Leu Leu Asn Asn Lys Leu Val Tyr Gly Ser
	260 265 270
35	Arg Gln Asp Phe Leu Trp Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Ser Asp Met Cys
	275 280 285
40	Glu Leu Thr Glu Glu Val Ser Glu Lys Lys Ser Tyr Ala Leu Asp Gly
	290 295 300
	Lys Glu Glu Ala Glu Ala Ala Leu Glu Lys Gly Asp Glu Ser Ala Asp
	305 310 315 320
45	Cys His Leu Trp Tyr Ala Val Leu Cys Gly Gln Leu Ala Glu His Glu
	325 330 335
50	Ser Ile Gln Arg Arg Ile Gln Ser Gly Phe Ser Phe Lys Glu His Val
	340 345 350
55	Asp Lys Ala Ile Ala Leu Gln Pro Glu Asn Pro Met Ala His Phe Leu
	355 360 365
60	Leu Gly Arg Trp Cys Tyr Gln Val Ser His Leu Ser Trp Leu Glu Lys
	370 375 380

Lys Thr Ala Thr Ala Leu Leu Glu Ser Pro Leu Ser Ala Thr Val Glu
 385 390 395 400

5 Asp Ala Leu Gln Ser Phe Leu Lys Ala Glu Glu Leu Gln Pro Gly Phe
 405 410 415

10 Ser Lys Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Lys Cys Tyr Arg Glu Leu Gly
 420 425 430

15 Lys Asn Ser Glu Ala Arg Trp Trp Met Lys Leu Ala Leu Glu Leu Pro
 435 440 445

Asp Val Thr Lys Glu Asp Leu Ala Ile Gln Lys Asp Leu Glu Glu Leu
 450 455 460

20 Glu Val Ile Leu Arg Asp
 465 470

25 <210> 11
 <211> 495
 <212> Бинок
 <213> Homo sapiens

30 <400> 11

Met Glu Asn Lys Ala Met Tyr Leu His Thr Val Ser Asp Cys Asp Thr
 5 10 15

35 Ser Ser Ile Cys Glu Asp Ser Phe Asp Gly Arg Ser Leu Ser Lys Leu
 20 25 30

40 Asn Leu Cys Glu Asp Gly Pro Cys His Lys Arg Arg Ala Ser Ile Cys
 35 40 45

45 Cys Thr Gln Leu Gly Ser Leu Ser Ala Leu Lys His Ala Val Leu Gly
 50 55 60

50 Leu Tyr Leu Leu Val Phe Leu Ile Leu Val Gly Ile Phe Ile Leu Ala
 65 70 75 80

Val Ser Arg Pro Arg Ser Ser Pro Asp Asp Leu Lys Ala Leu Thr Arg
 85 90 95

55 Asn Val Asn Arg Leu Asn Glu Ser Phe Arg Asp Leu Gln Leu Arg Leu
 100 105 110

60

	Leu Gln Ala Pro Leu Gln Ala Asp Leu Thr Glu Gln Val Trp Lys Val
	115 120 125
5	Gln Asp Ala Leu Gln Asn Gln Ser Asp Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly
	130 135 140
10	Ala Val Gln Arg Leu Glu Gly Ala Leu Trp Gly Leu Gln Ala Gln Ala
	145 150 155 160
15	Val Gln Thr Glu Gln Ala Val Ala Leu Leu Arg Asp Arg Thr Gly Gln
	165 170 175
20	Gln Ser Asp Thr Ala Gln Leu Glu Leu Tyr Gln Leu Gln Val Glu Ser
	180 185 190
25	Asn Ser Ser Gln Leu Leu Leu Arg Arg His Ala Gly Leu Leu Asp Gly
	195 200 205
30	Leu Ala Arg Arg Val Gly Ile Leu Gly Glu Glu Leu Ala Asp Val Gly
	210 215 220
35	Gly Val Leu Arg Gly Leu Asn His Ser Leu Ser Tyr Asp Val Ala Leu
	225 230 235 240
40	His Arg Thr Arg Leu Gln Asp Leu Arg Val Leu Val Ser Asn Ala Ser
	245 250 255
45	Glu Asp Thr Arg Arg Leu Arg Leu Ala His Val Gly Met Glu Leu Gln
	260 265 270
50	Leu Lys Gln Glu Leu Ala Met Leu Asn Ala Val Thr Glu Asp Leu Arg
	275 280 285
55	Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Ile Ala Leu Arg Asn Ile Ser Leu Ala
	290 295 300
60	Lys Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Asp Glu Gly Lys Glu
	305 310 315 320
	Gly Arg Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Leu Arg Gly Leu Pro Gly
	325 330 335
	Glu Arg Gly Thr Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Asp Gly Lys
	340 345 350

Leu Gly Ala Thr Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Phe Lys Gly Asp Arg
 355 360 365

 5 Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Ala Gly Asp Ala
 370 375 380

 10 Ser Gly Val Glu Ala Pro Met Met Ile Arg Leu Val Asn Gly Ser Gly
 385 390 395 400

 15 Pro His Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr His Asp Arg Arg Trp Gly Thr
 405 410 415

 Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Lys Lys Asp Gly Asp Val Val Cys Arg
 420 425 430

 20 Met Leu Gly Phe Arg Gly Val Glu Glu Val Tyr Arg Thr Ala Arg Phe
 435 440 445

 25 Gly Gln Gly Thr Gly Arg Ile Trp Met Asp Asp Val Ala Cys Lys Gly
 450 455 460

 30 Thr Glu Glu Thr Ile Phe Arg Cys Ser Phe Ser Lys Trp Gly Val Thr
 465 470 475 480

 35 Asn Cys Gly His Ala Glu Asp Ala Ser Val Thr Cys Asn Arg His
 485 490 495

 <210> 12
 <211> 236
 <212> Бинок
 40 <213> Homo sapiens

 <400> 12

 45 Met Thr Ala Glu Phe Leu Ser Leu Leu Cys Leu Gly Leu Cys Leu Gly
 5 10 15

 Tyr Glu Asp Glu Lys Lys Asn Glu Lys Pro Pro Lys Pro Ser Leu His
 20 25 30

 50 Ala Trp Pro Ser Ser Val Val Glu Ala Glu Ser Asn Val Thr Leu Lys
 35 40 45

 55 Cys Gln Ala His Ser Gln Asn Val Thr Phe Val Leu Arg Lys Val Asn
 50 55 60

 60

Asp Ser Gly Tyr Lys Gln Glu Gln Ser Ser Ala Glu Asn Glu Ala Glu
 65 70 75 80

5 Phe Pro Phe Thr Asp Leu Lys Pro Lys Asp Ala Gly Arg Tyr Phe Cys
 85 90 95

10 Ala Tyr Lys Thr Thr Ala Ser His Glu Trp Ser Glu Ser Ser Glu His
 100 105 110

15 Leu Gln Leu Val Val Thr Asp Lys His Asp Glu Leu Glu Ala Pro Ser
 115 120 125

Met Lys Thr Asp Thr Arg Thr Ile Phe Val Ala Ile Phe Ser Cys Ile
 130 135 140

20 Ser Ile Leu Leu Leu Phe Leu Ser Val Phe Ile Ile Tyr Arg Cys Ser
 145 150 155 160

25 Gln His Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Thr Lys Arg Thr Ser His Ser
 165 170 175

30 Lys Leu Pro Glu Gln Glu Ala Ala Glu Ala Asp Leu Ser Asn Met Glu
 180 185 190

35 Arg Val Ser Leu Ser Thr Ala Asp Pro Gln Gly Val Thr Tyr Ala Glu
 195 200 205

40 Leu Ser Thr Ser Ala Leu Ser Glu Ala Ala Ser Asp Thr Thr Gln Glu
 210 215 220

Pro Pro Gly Ser His Glu Tyr Ala Ala Leu Lys Val
 225 230 235

45 <210> 13
 <211> 180
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

50 <400> 13

Met Ala Ala Ala Glu Glu Glu Asp Gly Gly Pro Glu Gly Pro Asn Arg
 5 10 15

55 Glu Arg Gly Gly Ala Gly Ala Thr Phe Glu Cys Asn Ile Cys Leu Glu
 20 25 30

60

Thr Ala Arg Glu Ala Val Val Ser Val Cys Gly His Leu Tyr Cys Trp
35 40 45

5 Pro Cys Leu His Gln Trp Leu Glu Thr Arg Pro Glu Arg Gln Glu Cys
50 55 60

10 Pro Val Cys Lys Ala Gly Ile Ser Arg Glu Lys Val Val Pro Leu Tyr
65 70 75 80

15 Gly Arg Gly Ser Gln Lys Pro Gln Asp Pro Arg Leu Lys Thr Pro Pro
85 90 95

20 Arg Pro Gln Gly Gln Arg Pro Ala Pro Glu Ser Arg Gly Gly Phe Gln
100 105 110

Pro Phe Gly Asp Thr Gly Gly Phe His Phe Ser Phe Gly Val Gly Ala
115 120 125

25 Phe Pro Phe Gly Phe Phe Thr Thr Val Phe Asn Ala His Glu Pro Phe
130 135 140

30 Arg Arg Gly Thr Gly Val Asp Leu Gly Gln Gly His Pro Ala Ser Ser
145 150 155 160

35 Trp Gln Asp Ser Leu Phe Leu Phe Leu Ala Ile Phe Phe Phe Phe Trp
165 170 175

Leu Leu Ser Ile
180

40 <210> 14
<211> 157
<212> Білок
<213> Homo sapiens

45 <400> 14

50 Met Leu Pro Glu Gln Gly Pro Gln Pro Ser Thr Met Pro Leu Trp Cys
5 10 15

Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Leu Pro Arg Gln Ala Ala Thr Met Leu
20 25 30

55 Glu Glu Ala Ala Ser Pro Asn Glu Ala Val His Ala Ser Thr Ser Gly
35 40 45

60

Ser Gly Ala Leu Thr Asp Gln Thr Phe Thr Asp Leu Ser Ala Ala Glu
50 55 60

5 Ala Ser Ser Glu Glu Val Pro Asp Phe Met Glu Val Pro His Ser Val
65 70 75 80

10 His His Lys Ile Asn Cys Phe Phe Tyr Leu Glu Lys Gln Leu Cys Gln
85 90 95

15 Leu Pro Ser Pro Leu Cys Leu Ser Ser Leu Leu Thr Leu Lys Leu Lys
100 105 110

Thr Thr Val Pro Ala Pro Gly Arg Trp Trp Ser Phe Gln Pro His Lys
115 120 125

20 Ala Phe Pro Leu Leu Val Gly Thr Pro Gly Ser Trp Gln Ser Thr Ile
130 135 140

25 Asp Pro Ala Trp Ala Ala Pro Ser Gln Pro Ser Pro Gly
145 150 155

30 <210> 15
<211> 716
<212> Білок
<213> Homo sapiens

35 <400> 15
Met Met Ser Ile Arg Gln Arg Arg Glu Ile Arg Ala Thr Glu Val Ser
5 10 15

40 Glu Asp Phe Pro Ala Gln Glu Glu Asn Val Lys Leu Glu Asn Lys Leu
20 25 30

45 Pro Ser Gly Cys Thr Ser Arg Arg Leu Trp Lys Ile Leu Ser Leu Thr
35 40 45

50 Ile Gly Gly Thr Ile Ala Leu Cys Ile Gly Leu Leu Thr Ser Val Tyr
50 55 60

55 Leu Ala Thr Leu His Glu Asn Asp Leu Trp Phe Ser Asn Ile Lys Glu
65 70 75 80

Val Glu Arg Glu Ile Ser Phe Arg Thr Glu Cys Gly Leu Tyr Tyr Ser
85 90 95

60

Tyr Tyr Lys Gln Met Leu Gln Ala Pro Thr Leu Val Gln Gly Phe His
 100 105 110

 5 Gly Leu Ile Tyr Asp Asn Lys Thr Glu Ser Met Lys Thr Ile Asn Leu
 115 120 125

 10 Leu Gln Arg Met Asn Ile Tyr Gln Glu Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr
 130 135 140

 15 Arg Val Leu Pro Ile Gln Lys Tyr Leu Glu Pro Val Tyr Phe Tyr Ile
 145 150 155 160

 Tyr Thr Leu Phe Gly Leu Gln Ala Ile Tyr Val Thr Ala Leu Tyr Ile
 165 170 175

 20 Thr Ser Trp Leu Leu Ser Gly Thr Trp Leu Ser Gly Leu Leu Ala Ala
 180 185 190

 25 Phe Trp Tyr Val Thr Asn Arg Ile Asp Thr Thr Arg Val Glu Phe Thr
 195 200 205

 30 Ile Pro Leu Arg Glu Asn Trp Ala Leu Pro Phe Phe Ala Ile Gln Ile
 210 215 220

 35 Ala Ala Ile Thr Tyr Phe Leu Arg Pro Asn Leu Gln Pro Leu Ser Glu
 225 230 235 240

 Arg Leu Thr Leu Leu Ala Ile Phe Ile Ser Thr Phe Leu Phe Ser Leu
 245 250 255

 40 Thr Trp Gln Phe Asn Gln Phe Met Met Leu Met Gln Ala Leu Val Leu
 260 265 270

 45 Phe Thr Leu Asp Ser Leu Asp Met Leu Pro Ala Val Lys Ala Thr Trp
 275 280 285

 50 Leu Tyr Gly Ile Gln Ile Thr Ser Leu Leu Leu Val Cys Ile Leu Gln
 290 295 300

 55 Phe Phe Asn Ser Met Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ser Phe Asn Leu
 305 310 315 320

 Ser Val Phe Ile Ala Arg Lys Leu Gln Lys Asn Leu Lys Thr Gly Ser
 325 330 335

 60

Phe Leu Asn Arg Leu Gly Lys Leu Leu Leu His Leu Phe Met Val Leu
 340 345 350

 5 Cys Leu Thr Leu Phe Leu Asn Asn Ile Ile Lys Lys Ile Leu Asn Leu
 355 360 365

 10 Lys Ser Asp Glu His Ile Phe Lys Phe Leu Lys Ala Lys Phe Gly Leu
 370 375 380

 15 Gly Ala Thr Arg Asp Phe Asp Ala Asn Leu Tyr Leu Cys Glu Glu Ala
 385 390 395 400

 Phe Gly Leu Leu Pro Phe Asn Thr Phe Gly Arg Leu Ser Asp Thr Leu
 405 410 415

 20 Leu Phe Tyr Ala Tyr Ile Phe Val Leu Ser Ile Thr Val Ile Val Ala
 420 425 430

 25 Phe Val Val Ala Phe His Asn Leu Ser Asp Ser Thr Asn Gln Gln Ser
 435 440 445

 30 Val Gly Lys Met Glu Lys Gly Thr Val Asp Leu Lys Pro Glu Thr Ala
 450 455 460

 35 Tyr Asn Leu Ile His Thr Ile Leu Phe Gly Phe Leu Ala Leu Ser Thr
 465 470 475 480

 Met Arg Met Lys Tyr Leu Trp Thr Ser His Met Cys Val Phe Ala Ser
 485 490 495

 40 Phe Gly Leu Cys Ser Pro Glu Ile Trp Glu Leu Leu Leu Lys Ser Val
 500 505 510

 45 His Leu Tyr Asn Pro Lys Arg Ile Cys Ile Met Arg Tyr Ser Val Pro
 515 520 525

 50 Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Leu Cys Tyr Lys Phe Trp Pro Gly Met Met
 530 535 540

 55 Asp Glu Leu Ser Glu Leu Arg Glu Phe Tyr Asp Pro Asp Thr Val Glu
 545 550 555 560

 Leu Met Asn Trp Ile Asn Ser Asn Thr Pro Arg Lys Ala Val Phe Ala
 565 570 575

 60

Gly Ser Met Gln Leu Leu Ala Gly Val Lys Leu Cys Thr Gly Arg Thr
 580 585 590

 5 Leu Thr Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ser Ser Leu Arg Glu Arg Thr
 595 600 605

 Arg Ala Val Tyr Gln Ile Tyr Ala Lys Arg Ala Pro Glu Glu Val His
 10 610 615 620

 Ala Leu Leu Arg Ser Phe Gly Thr Asp Tyr Val Ile Leu Glu Asp Ser
 15 625 630 635 640

 Ile Cys Tyr Glu Arg Arg His Arg Arg Gly Cys Arg Leu Arg Asp Leu
 645 650 655

 20 Leu Asp Ile Ala Asn Gly His Met Met Asp Gly Pro Gly Glu Asn Asp
 660 665 670

 25 Pro Asp Leu Lys Pro Ala Asp His Pro Arg Phe Cys Glu Glu Ile Lys
 675 680 685

 Arg Asn Leu Pro Pro Tyr Val Ala Tyr Phe Thr Arg Val Phe Gln Asn
 30 690 695 700

 Lys Thr Phe His Val Tyr Lys Leu Ser Arg Asn Lys
 35 705 710 715

 <210> 16
 <211> 831
 <212> Блок
 40 <213> Homo sapiens

 <400> 16

 Met Lys Val His Met His Thr Lys Phe Cys Leu Ile Cys Leu Leu Thr
 45 5 10 15

 Phe Ile Phe His His Cys Asn His Cys His Glu Glu His Asp His Gly
 50 20 25 30

 Pro Glu Ala Leu His Arg Gln His Arg Gly Met Thr Glu Leu Glu Pro
 35 40 45

 55 Ser Lys Phe Ser Lys Gln Ala Ala Glu Asn Glu Lys Lys Tyr Tyr Ile
 50 55 60

 60

	Glu Lys Leu Phe Glu Arg Tyr Gly Glu Asn Gly Arg Leu Ser Phe Phe
	65 70 75 80
5	Gly Leu Glu Lys Leu Leu Thr Asn Leu Gly Leu Gly Glu Arg Lys Val
	85 90 95
10	Val Glu Ile Asn His Glu Asp Leu Gly His Asp His Val Ser His Leu
	100 105 110
15	Asp Ile Leu Ala Val Gln Glu Gly Lys His Phe His Ser His Asn His
	115 120 125
20	Gln His Ser His Asn His Leu Asn Ser Glu Asn Gln Thr Val Thr Ser
	130 135 140
25	Val Ser Thr Lys Arg Asn His Lys Cys Asp Pro Glu Lys Glu Thr Val
	145 150 155 160
30	Glu Val Ser Val Lys Ser Asp Asp Lys His Met His Asp His Asn His
	165 170 175
35	Arg Leu Arg His His His Arg Leu His His His Leu Asp His Asn Asn
	180 185 190
40	Thr His His Phe His Asn Asp Ser Ile Thr Pro Ser Glu Arg Gly Glu
	195 200 205
45	Pro Ser Asn Glu Pro Ser Thr Glu Thr Asn Lys Thr Gln Glu Gln Ser
	210 215 220
50	Asp Val Lys Leu Pro Lys Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Arg Lys Ser
	225 230 235 240
55	Asn Glu Asn Ser Glu Val Ile Thr Pro Gly Phe Pro Pro Asn His Asp
	245 250 255
60	Gln Gly Glu Gln Tyr Glu His Asn Arg Val His Lys Pro Asp Arg Val
	260 265 270
65	His Asn Pro Gly His Ser His Val His Leu Pro Glu Arg Asn Gly His
	275 280 285
70	Asp Pro Gly Arg Gly His Gln Asp Leu Asp Pro Asp Asn Glu Gly Glu
	290 295 300

	Leu Arg His Thr Arg Lys Arg Glu Ala Pro His Val Lys Asn Asn Ala
	305 310 315 320
5	Ile Ile Ser Leu Arg Lys Asp Leu Asn Glu Asp Asp His His His Glu
	325 330 335
10	Cys Leu Asn Val Thr Gln Leu Leu Lys Tyr Tyr Gly His Gly Ala Asn
	340 345 350
15	Ser Pro Ile Ser Thr Asp Leu Phe Thr Tyr Leu Cys Pro Ala Leu Leu
	355 360 365
20	Tyr Gln Ile Asp Ser Arg Leu Cys Ile Glu His Phe Asp Lys Leu Leu
	370 375 380
	Val Glu Asp Ile Asn Lys Asp Lys Asn Leu Val Pro Glu Asp Glu Ala
	385 390 395 400
25	Asn Ile Gly Ala Ser Ala Trp Ile Cys Gly Ile Ile Ser Ile Thr Val
	405 410 415
30	Ile Ser Leu Leu Ser Leu Leu Gly Val Ile Leu Val Pro Ile Ile Asn
	420 425 430
35	Gln Gly Cys Phe Lys Phe Leu Leu Thr Phe Leu Val Ala Leu Ala Val
	435 440 445
40	Gly Thr Met Ser Gly Asp Ala Leu Leu His Leu Leu Pro His Ser Gln
	450 455 460
	Gly Gly His Asp His Ser His Gln His Ala His Gly His Gly His Ser
	465 470 475 480
45	His Gly His Glu Ser Asn Lys Phe Leu Glu Glu Tyr Asp Ala Val Leu
	485 490 495
50	Lys Gly Leu Val Ala Leu Gly Gly Ile Tyr Leu Leu Phe Ile Ile Glu
	500 505 510
55	His Cys Ile Arg Met Phe Lys His Tyr Lys Gln Gln Arg Gly Lys Gln
	515 520 525
60	Lys Trp Phe Met Lys Gln Asn Thr Glu Glu Ser Thr Ile Gly Arg Lys
	530 535 540

	Leu Ser Asp His Lys Leu Asn Asn Thr Pro Asp Ser Asp Trp Leu Gln
	545 550 555 560
5	Leu Lys Pro Leu Ala Gly Thr Asp Asp Ser Val Val Ser Glu Asp Arg
	565 570 575
10	Leu Asn Glu Thr Glu Leu Thr Asp Leu Glu Gly Gln Gln Glu Ser Pro
	580 585 590
15	Pro Lys Asn Tyr Leu Cys Ile Glu Glu Glu Lys Ile Ile Asp His Ser
	595 600 605
	His Ser Asp Gly Leu His Thr Ile His Glu His Asp Leu His Ala Ala
	610 615 620
20	Ala His Asn His His Gly Glu Asn Lys Thr Val Leu Arg Lys His Asn
	625 630 635 640
25	His Gln Trp His His Lys His Ser His His Ser His Gly Pro Cys His
	645 650 655
30	Ser Gly Ser Asp Leu Lys Glu Thr Gly Ile Ala Asn Ile Ala Trp Met
	660 665 670
35	Val Ile Met Gly Asp Gly Ile His Asn Phe Ser Asp Gly Leu Ala Ile
	675 680 685
	Gly Ala Ala Phe Ser Ala Gly Leu Thr Gly Gly Ile Ser Thr Ser Ile
	690 695 700
40	Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His Glu Leu Gly Asp Phe Ala Val
	705 710 715 720
45	Leu Leu Lys Ala Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Ile Val Tyr Asn Leu
	725 730 735
50	Leu Ser Ala Met Met Ala Tyr Ile Gly Met Leu Ile Gly Thr Ala Val
	740 745 750
55	Gly Gln Tyr Ala Asn Asn Ile Thr Leu Trp Ile Phe Ala Val Thr Ala
	755 760 765
	Gly Met Phe Leu Tyr Val Ala Leu Val Asp Met Leu Pro Glu Met Leu
	770 775 780
60	

His Gly Asp Gly Asp Asn Glu Glu His Gly Phe Cys Pro Val Gly Gln
785 790 795 800

5 Phe Ile Leu Gln Asn Leu Gly Leu Leu Phe Gly Phe Ala Ile Met Leu
805 810 815

10 Val Ile Ala Leu Tyr Glu Asp Lys Ile Val Phe Asp Ile Gln Phe
820 825 830

15 <210> 17
<211> 600
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

<400> 17

20 Met Ala Ala Leu Ala Pro Val Gly Ser Pro Ala Ser Arg Gly Pro Arg
5 10 15

25 Leu Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Pro Met Leu Gly Leu Leu Gln Leu
20 25 30

30 Leu Ala Glu Pro Gly Leu Gly Arg Val His His Leu Ala Leu Lys Asp
35 40 45

35 Asp Val Arg His Lys Val His Leu Asn Thr Phe Gly Phe Phe Lys Asp
50 55 60

Gly Tyr Met Val Val Asn Val Ser Ser Leu Ser Leu Asn Glu Pro Glu
65 70 75 80

40 Asp Lys Asp Val Thr Ile Gly Phe Ser Leu Asp Arg Thr Lys Asn Asp
85 90 95

45 Gly Phe Ser Ser Tyr Leu Asp Glu Asp Val Asn Tyr Cys Ile Leu Lys
100 105 110

Lys Gln Ser Val Ser Val Thr Leu Leu Ile Leu Asp Ile Ser Arg Ser
115 120 125

50 Glu Val Arg Val Lys Ser Pro Pro Glu Ala Gly Thr Gln Leu Pro Lys
130 135 140

55 Ile Ile Phe Ser Arg Asp Glu Lys Val Leu Gly Gln Ser Gln Glu Pro
145 150 155 160

60

	Asn Val Asn Pro Ala Ser Ala Gly Asn Gln Thr Gln Lys Thr Gln Asp
	165 170 175
5	Gly Gly Lys Ser Lys Arg Ser Thr Val Asp Ser Lys Ala Met Gly Glu
	180 185 190
10	Lys Ser Phe Ser Val His Asn Asn Gly Gly Ala Val Ser Phe Gln Phe
	195 200 205
15	Phe Phe Asn Ile Ser Thr Asp Asp Gln Glu Gly Leu Tyr Ser Leu Tyr
	210 215 220
20	Phe His Lys Cys Leu Gly Lys Glu Leu Pro Ser Asp Lys Phe Thr Phe
	225 230 235 240
25	Ser Leu Asp Ile Glu Ile Thr Glu Lys Asn Pro Asp Ser Tyr Leu Ser
	245 250 255
30	Ala Gly Glu Ile Pro Leu Pro Lys Leu Tyr Ile Ser Met Ala Phe Phe
	260 265 270
35	Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ile Trp Ile His Ile Leu Arg Lys Arg Arg
	275 280 285
40	Asn Asp Val Phe Lys Ile His Trp Leu Met Ala Ala Leu Pro Phe Thr
	290 295 300
45	Lys Ser Leu Ser Leu Val Phe His Ala Ile Asp Tyr His Tyr Ile Ser
	305 310 315 320
50	Ser Gln Gly Phe Pro Ile Glu Gly Trp Ala Val Val Tyr Tyr Ile Thr
	325 330 335
55	His Leu Leu Lys Gly Ala Leu Leu Phe Ile Thr Ile Ala Leu Ile Gly
	340 345 350
60	Thr Gly Trp Ala Phe Ile Lys His Ile Leu Ser Asp Lys Asp Lys Lys
	355 360 365
	Ile Phe Met Ile Val Ile Pro Leu Gln Val Leu Ala Asn Val Ala Tyr
	370 375 380
	Ile Ile Ile Glu Ser Thr Glu Glu Gly Thr Thr Glu Tyr Gly Leu Trp
	385 390 395 400

Lys Asp Ser Leu Phe Leu Val Asp Leu Leu Cys Cys Gly Ala Ile Leu
 405 410 415

 5 Phe Pro Val Val Trp Ser Ile Arg His Leu Gln Glu Ala Ser Ala Thr
 420 425 430

 10 Asp Gly Lys Gly Asp Ser Met Gly Pro Leu Gln Gln Arg Ala Asn Leu
 435 440 445

 15 Arg Ala Gly Ser Arg Ile Glu Ser His His Phe Ala Gln Ala Asp Leu
 450 455 460

 Glu Leu Leu Ala Ser Ser Cys Pro Pro Ala Ser Val Ser Gln Arg Ala
 465 470 475 480

 20 Gly Ile Thr Ala Ala Ile Asn Leu Ala Lys Leu Lys Leu Phe Arg His
 485 490 495

 25 Tyr Tyr Val Leu Ile Val Cys Tyr Ile Tyr Phe Thr Arg Ile Ile Ala
 500 505 510

 30 Phe Leu Leu Lys Leu Ala Val Pro Phe Gln Trp Lys Trp Leu Tyr Gln
 515 520 525

 35 Leu Leu Asp Glu Thr Ala Thr Leu Val Phe Phe Val Leu Thr Gly Tyr
 530 535 540

 Lys Phe Arg Pro Ala Ser Asp Asn Pro Tyr Leu Gln Leu Ser Gln Glu
 545 550 555 560

 40 Glu Glu Asp Leu Glu Met Glu Ser Val Val Thr Thr Ser Gly Val Met
 565 570 575

 45 Glu Ser Met Lys Lys Val Lys Lys Val Thr Asn Gly Ser Val Glu Pro
 580 585 590

 50 Gln Gly Glu Trp Glu Gly Ala Val
 595 600

 <210> 18
 <211> 1284
 55 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 18

 60

	Met Ser Ser Gly Asp Pro Ala His Leu Gly Leu Cys Leu Trp Leu Trp
	5 10 15
5	Leu Gly Ala Thr Leu Gly Arg Glu Gln Val Gln Ala Ser Gly Leu Leu
	20 25 30
10	Arg Leu Ala Val Leu Pro Glu Asp Arg Leu Gln Met Lys Trp Arg Glu
	35 40 45
15	Ser Glu Gly Ser Gly Leu Gly Tyr Leu Val Gln Val Lys Pro Met Ala
	50 55 60
20	Gly Asp Ser Glu Gln Glu Val Ile Leu Thr Thr Lys Thr Pro Lys Ala
	65 70 75 80
	Thr Val Gly Gly Leu Ser Pro Ser Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Ile Phe
	85 90 95
25	Glu Leu Thr Gly Ser Gly Arg Phe Leu Leu Ala Arg Arg Glu Phe Val
	100 105 110
30	Ile Glu Asp Leu Lys Ser Ser Ser Leu Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro
	115 120 125
35	Leu Gly Ser Gly Ala Pro Glu Pro Thr Pro Ser His Thr Gly Ser Pro
	130 135 140
40	Asp Pro Glu Gln Ala Ser Glu Pro Gln Val Ala Phe Thr Pro Ser Gln
	145 150 155 160
	Asp Pro Arg Thr Pro Ala Gly Pro Gln Phe Arg Cys Leu Pro Pro Val
	165 170 175
45	Pro Ala Asp Met Val Phe Leu Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile Gly His
	180 185 190
50	Ser His Phe Gln Gln Val Lys Asp Phe Leu Ala Ser Val Ile Ala Pro
	195 200 205
55	Phe Glu Ile Gly Pro Asp Lys Val Gln Val Gly Leu Thr Gln Tyr Ser
	210 215 220
60	Gly Asp Ala Gln Thr Glu Trp Asp Leu Asn Ser Leu Ser Thr Lys Glu
	225 230 235 240

	Gln Val Leu Ala Ala Val Arg Arg Leu Arg Tyr Lys Gly Gly Asn Thr
	245 250 255
5	Phe Thr Gly Leu Ala Leu Thr His Val Leu Gly Gln Asn Leu Gln Pro
	260 265 270
10	Ala Ala Gly Leu Arg Pro Glu Ala Ala Lys Val Val Ile Leu Val Thr
	275 280 285
15	Asp Gly Lys Ser Gln Asp Asp Val His Thr Ala Ala Arg Val Leu Lys
	290 295 300
20	Asp Leu Gly Val Asn Val Phe Ala Val Gly Val Lys Asn Ala Asp Glu
	305 310 315 320
25	Ala Glu Leu Arg Leu Leu Ala Ser Pro Pro Arg Asp Ile Thr Val His
	325 330 335
30	Ser Val Leu Asp Phe Leu Gln Leu Gly Ala Leu Ala Gly Leu Leu Ser
	340 345 350
35	Arg Leu Ile Cys Gln Arg Leu Gln Gly Gly Ser Pro Arg Gln Gly Pro
	355 360 365
40	Ala Ala Ala Pro Ala Leu Asp Thr Leu Pro Ala Pro Thr Ser Leu Val
	370 375 380
45	Leu Ser Gln Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Leu Ser Trp Thr Pro Ala
	385 390 395 400
50	Pro Arg His Pro Leu Lys Tyr Leu Ile Val Trp Arg Ala Ser Arg Gly
	405 410 415
55	Gly Thr Pro Arg Glu Val Val Val Glu Gly Pro Ala Ala Ser Thr Glu
	420 425 430
60	Leu His Asn Leu Ala Ser Arg Thr Glu Tyr Leu Val Ser Val Phe Pro
	435 440 445
65	Ile Tyr Glu Gly Gly Val Gly Glu Gly Leu Arg Gly Leu Val Thr Thr
	450 455 460
70	Ala Pro Leu Pro Pro Pro Arg Ala Leu Thr Leu Ala Ala Val Thr Pro
	465 470 475 480

	Arg Thr Val His Leu Thr Trp Gln Pro Ser Ala Gly Ala Thr His Tyr
	485 490 495
5	Leu Val Arg Cys Ser Pro Ala Ser Pro Lys Gly Glu Glu Glu Glu Arg
	500 505 510
10	Glu Val Gln Val Gly Arg Pro Glu Val Leu Leu Asp Gly Leu Glu Pro
	515 520 525
15	Gly Arg Asp Tyr Glu Val Ser Val Gln Ser Leu Arg Gly Pro Glu Gly
	530 535 540
20	Ser Glu Ala Arg Gly Ile Arg Ala Arg Thr Pro Thr Leu Ala Pro Pro
	545 550 555 560
25	Arg His Leu Gly Phe Ser Asp Val Ser His Asp Ala Ala Arg Val Phe
	565 570 575
30	Trp Glu Gly Ala Pro Arg Pro Val Arg Leu Val Arg Val Thr Tyr Val
	580 585 590
35	Ser Ser Glu Gly Gly His Ser Gly Gln Thr Glu Ala Pro Gly Asn Ala
	595 600 605
40	Thr Ser Ala Thr Leu Gly Pro Leu Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Thr Val
	610 615 620
45	Arg Val Thr Cys Leu Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Ser Thr Leu Thr Gly
	625 630 635 640
50	Arg Val Thr Thr Lys Lys Ala Pro Ser Pro Ser Gln Leu Ser Met Thr
	645 650 655
55	Glu Leu Pro Gly Asp Ala Val Gln Leu Ala Trp Val Ala Ala Ala Pro
	660 665 670
60	Ser Gly Val Leu Val Tyr Gln Ile Thr Trp Thr Pro Leu Gly Glu Gly
	675 680 685
65	Lys Ala His Glu Ile Ser Val Pro Gly Asn Leu Gly Thr Ala Val Leu
	690 695 700
70	Pro Gly Leu Gly Arg His Thr Glu Tyr Asp Val Thr Ile Leu Ala Tyr
	705 710 715 720

	Tyr Arg Asp Gly Ala Arg Ser Asp Pro Val Ser Leu Arg Tyr Thr Pro
	725 730 735
5	Ser Thr Val Ser Arg Ser Pro Pro Ser Asn Leu Ala Leu Ala Ser Glu
	740 745 750
10	Thr Pro Asp Ser Leu Gln Val Ser Trp Thr Pro Pro Leu Gly Arg Val
	755 760 765
15	Leu His Tyr Trp Leu Thr Tyr Ala Pro Ala Ser Gly Leu Gly Pro Glu
	770 775 780
20	Lys Ser Val Ser Val Pro Gly Ala Arg Ser His Val Thr Leu Pro Asp
	785 790 795 800
25	Leu Gln Ala Ala Thr Lys Tyr Arg Val Leu Val Ser Ala Ile Tyr Ala
	805 810 815
30	Ala Gly Arg Ser Glu Ala Val Ser Ala Thr Gly Gln Thr Ala Cys Pro
	820 825 830
35	Ala Leu Arg Pro Asp Gly Ser Leu Pro Gly Phe Asp Leu Met Val Ala
	835 840 845
40	Phe Ser Leu Val Glu Lys Ala Tyr Ala Ser Ile Arg Gly Val Ala Met
	850 855 860
45	Glu Pro Ser Ala Phe Gly Gly Thr Pro Thr Phe Thr Leu Phe Lys Asp
	865 870 875 880
50	Ala Gln Leu Thr Arg Arg Val Ser Asp Val Tyr Pro Ala Pro Leu Pro
	885 890 895
55	Pro Glu His Thr Ile Val Phe Leu Val Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro
	900 905 910
60	Arg Glu Ala Phe Ala Leu Trp Gln Met Thr Ala Glu Asp Phe Gln Pro
	915 920 925
	Leu Leu Gly Val Leu Leu Asp Ala Gly Lys Lys Ser Leu Thr Tyr Phe
	930 935 940
	His Arg Asp Pro Arg Ala Ala Leu Gln Glu Ala Thr Phe Asp Pro Gln
	945 950 955 960

	Glu Val Arg Lys Ile Phe Phe Gly Ser Phe His Lys Val His Val Ala
	965 970 975
5	Val Gly Arg Ser Lys Val Arg Leu Tyr Val Asp Cys Arg Lys Val Ala
	980 985 990
10	Glu Arg Pro Leu Gly Glu Met Gly Ser Pro Pro Ala Ala Gly Phe Val
	995 1000 1005
15	Thr Leu Gly Arg Leu Ala Lys Ala Arg Gly Pro Arg Ser Ser Ser
	1010 1015 1020
20	Ala Ala Phe Gln Leu Gln Met Leu Gln Ile Val Cys Ser Asp Thr
	1025 1030 1035
	Trp Ala Asp Glu Asp Arg Cys Cys Glu Leu Pro Ala Ser Arg Asp
	1040 1045 1050
25	Gly Glu Thr Cys Pro Ala Phe Val Ser Ala Cys Ser Cys Ser Ser
	1055 1060 1065
30	Glu Thr Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Leu Pro
	1070 1075 1080
35	Gly Arg Asn Gly Thr Pro Gly Glu Gln Gly Phe Pro Gly Pro Arg
	1085 1090 1095
40	Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Asp His Gly Leu Pro
	1100 1105 1110
	Gly Leu Gln Gly His Pro Gly His Gln Gly Ile Pro Gly Arg Val
	1115 1120 1125
45	Gly Leu Gln Gly Pro Lys Gly Met Arg Gly Leu Glu Gly Thr Ala
	1130 1135 1140
50	Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Phe Gln Gly Met Ala
	1145 1150 1155
55	Gly Ala Arg Gly Thr Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Thr Val
	1160 1165 1170
60	Gly Pro Thr Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Glu Lys
	1175 1180 1185

Gly Glu Pro Gln Ser Leu Ala Thr Leu Tyr Gln Leu Val Ser Gln
 1190 1195 1200

5 Ala Ser His Val Ser Lys Phe Asp Ser Phe His Glu Asn Thr Arg
 1205 1210 1215

10 Pro Pro Met Pro Ile Leu Glu Gln Lys Leu Glu Pro Gly Thr Glu
 1220 1225 1230

15 Pro Leu Gly Ser Pro Gly Thr Arg Ser Lys Ala Leu Val Pro Gly
 1235 1240 1245

20 Glu Trp Gly Arg Gly Gly Arg His Leu Glu Gly Arg Gly Glu Pro
 1250 1255 1260

Gly Ala Val Gly Gln Met Gly Ser Pro Gly Gln Gln Gly Ala Ser
 1265 1270 1275

25 Thr Gln Gly Leu Trp Glu
 1280

30 <210> 19
 <211> 626
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

35 <400> 19
 Met Ala Ala Arg Pro Ala Ala Thr Leu Ala Trp Ser Leu Leu Leu Leu
 5 10 15

40 Ser Ser Ala Leu Leu Arg Glu Gly Cys Arg Ala Arg Phe Val Ala Glu
 20 25 30

45 Arg Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Glu Pro Val Val Phe Pro Glu Ser
 35 40 45

50 Pro Leu Gln Ser Pro Thr Val Leu Val Ala Val Leu Ala Arg Asn Ala
 50 55 60

55 Ala His Thr Leu Pro His Phe Leu Gly Cys Leu Glu Arg Leu Asp Tyr
 65 70 75 80

60 Pro Lys Ser Arg Met Ala Ile Trp Ala Ala Thr Asp His Asn Val Asp
 85 90 95

	Asn Thr Thr Glu Ile Phe Arg Glu Trp Leu Lys Asn Val Gln Arg Leu
	100 105 110
5	Tyr His Tyr Val Glu Trp Arg Pro Met Asp Glu Pro Glu Ser Tyr Pro
	115 120 125
10	Asp Glu Ile Gly Pro Lys His Trp Pro Thr Ser Arg Phe Ala His Val
	130 135 140
15	Met Lys Leu Arg Gln Ala Ala Leu Arg Thr Ala Arg Glu Lys Trp Ser
	145 150 155 160
20	Asp Tyr Ile Leu Phe Ile Asp Val Asp Asn Phe Leu Thr Asn Pro Gln
	165 170 175
25	Thr Leu Asn Leu Leu Ile Ala Glu Asn Lys Thr Ile Val Ala Pro Met
	180 185 190
30	Leu Glu Ser Arg Gly Leu Tyr Ser Asn Phe Trp Cys Gly Ile Thr Pro
	195 200 205
35	Lys Gly Phe Tyr Lys Arg Thr Pro Asp Tyr Val Gln Ile Arg Glu Trp
	210 215 220
40	Lys Arg Thr Gly Cys Phe Pro Val Pro Met Val His Ser Thr Phe Leu
	225 230 235 240
45	Ile Asp Leu Arg Lys Glu Ala Ser Asp Lys Leu Thr Phe Tyr Pro Pro
	245 250 255
50	His Gln Asp Tyr Thr Trp Thr Phe Asp Asp Ile Ile Val Phe Ala Phe
	260 265 270
55	Ser Ser Arg Gln Ala Gly Ile Gln Met Tyr Leu Cys Asn Arg Glu His
	275 280 285
60	Tyr Gly Tyr Leu Pro Ile Pro Leu Lys Pro His Gln Thr Leu Gln Glu
	290 295 300
65	Asp Ile Glu Asn Leu Ile His Val Gln Ile Glu Ala Met Ile Asp Arg
	305 310 315 320
70	Pro Pro Met Glu Pro Ser Gln Tyr Val Ser Val Val Pro Lys Tyr Pro
	325 330 335

	Asp Lys Met Gly Phe Asp Glu Ile Phe Met Ile Asn Leu Lys Arg Arg
	340 345 350
5	Lys Asp Arg Arg Asp Arg Met Leu Arg Thr Leu Tyr Glu Gln Glu Ile
	355 360 365
10	Glu Val Lys Ile Val Glu Ala Val Asp Gly Lys Ala Leu Asn Thr Ser
	370 375 380
15	Gln Leu Lys Ala Leu Asn Ile Glu Met Leu Pro Gly Tyr Arg Asp Pro
	385 390 395 400
20	Tyr Ser Ser Arg Pro Leu Thr Arg Gly Glu Ile Gly Cys Phe Leu Ser
	405 410 415
25	His Tyr Ser Val Trp Lys Glu Val Ile Asp Arg Glu Leu Glu Lys Thr
	420 425 430
30	Leu Val Ile Glu Asp Asp Val Arg Phe Glu His Gln Phe Lys Lys Lys
	435 440 445
35	Leu Met Lys Leu Met Asp Asn Ile Asp Gln Ala Gln Leu Asp Trp Glu
	450 455 460
40	Leu Ile Tyr Ile Gly Arg Lys Arg Met Gln Val Lys Glu Pro Glu Lys
	465 470 475 480
45	Ala Val Pro Asn Val Ala Asn Leu Val Glu Ala Asp Tyr Ser Tyr Trp
	485 490 495
50	Thr Leu Gly Tyr Val Ile Ser Leu Glu Gly Ala Gln Lys Leu Val Gly
	500 505 510
55	Ala Asn Pro Phe Gly Lys Met Leu Pro Val Asp Glu Phe Leu Pro Val
	515 520 525
60	Met Tyr Asn Lys His Pro Val Ala Glu Tyr Lys Glu Tyr Tyr Glu Ser
	530 535 540
65	Arg Asp Leu Lys Ala Phe Ser Ala Glu Pro Leu Leu Ile Tyr Pro Thr
	545 550 555 560
70	His Tyr Thr Gly Gln Pro Gly Tyr Leu Ser Asp Thr Glu Thr Ser Thr
	565 570 575

Ile Trp Asp Asn Glu Thr Val Ala Thr Asp Trp Asp Arg Thr His Ala
580 585 590

5 Trp Lys Ser Arg Lys Gln Ser Arg Ile Tyr Ser Asn Ala Lys Asn Thr
595 600 605

10 Glu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Ser Leu Asp Thr Val Pro Ser Arg Asp
610 615 620

Glu Leu
625

15

<210> 20
<211> 610
<212> Білок
20 <213> Homo sapiens

<400> 20

25 Met Ala Gln Glu Ile Asp Leu Ser Ala Leu Lys Glu Leu Glu Arg Glu
5 10 15

Ala Ile Leu Gln Val Leu Tyr Arg Asp Gln Ala Val Gln Asn Thr Glu
20 25 30

30

Glu Glu Arg Thr Arg Lys Leu Lys Thr His Leu Gln His Leu Arg Trp
35 40 45

35

Lys Gly Ala Lys Asn Thr Asp Trp Glu His Lys Glu Lys Cys Cys Ala
50 55 60

40 Arg Cys Gln Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu His Arg Gly Ala Val Cys
65 70 75 80

Arg Gly Cys Ser His Arg Val Cys Ala Gln Cys Arg Val Phe Leu Arg
45 85 90 95

Gly Thr His Ala Trp Lys Cys Thr Val Cys Phe Glu Asp Arg Asn Val
100 105 110

50

Lys Ile Lys Thr Gly Glu Trp Phe Tyr Glu Glu Arg Ala Lys Lys Phe
115 120 125

55

Pro Thr Gly Gly Lys His Glu Thr Val Gly Gly Gln Leu Leu Gln Ser
130 135 140

60

	Tyr Gln Lys Leu Ser Lys Ile Ser Val Val Pro Pro Thr Pro Pro Pro	
	145 150 155 160	
5	Val Ser Glu Ser Gln Cys Ser Arg Ser Pro Gly Arg Leu Gln Glu Phe	
	165 170 175	
10	Gly Gln Phe Arg Gly Phe Asn Lys Ser Val Glu Asn Leu Phe Leu Ser	
	180 185 190	
15	Leu Ala Thr His Val Lys Lys Leu Ser Lys Ser Gln Asn Asp Met Thr	
	195 200 205	
20	Ser Glu Lys His Leu Leu Ala Thr Gly Pro Arg Gln Cys Val Gly Gln	
	210 215 220	
	Thr Glu Arg Arg Ser Gln Ser Asp Thr Ala Val Asn Val Thr Thr Arg	
	225 230 235 240	
25	Lys Val Ser Ala Pro Asp Ile Leu Lys Pro Leu Asn Gln Glu Asp Pro	
	245 250 255	
30	Lys Cys Ser Thr Asn Pro Ile Leu Lys Gln Gln Asn Leu Pro Ser Ser	
	260 265 270	
35	Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly Gly Phe Arg His Gly Ser Leu	
	275 280 285	
40	Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala	
	290 295 300	
	Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr	
	305 310 315 320	
45	His Ser Leu Glu Ile Cys Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly	
	325 330 335	
50	Glu Glu Lys Lys Lys Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu	
	340 345 350	
55	Pro Asp Arg Ser Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn	
	355 360 365	
60	Thr Val Asp Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro	
	370 375 380	

	Ala Gln Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly
	385 390 395 400
5	Thr Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Pro Leu Ala
	405 410 415
10	Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His Pro
	420 425 430
15	Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln Ser Asn
	435 440 445
	Gly Glu Leu Thr Val Arg Ala Lys Leu Val Leu Pro Ser Arg Pro Arg
	450 455 460
20	Lys Leu Gln Glu Ala Gln Glu Gly Thr Asp Gln Pro Ser Leu His Gly
	465 470 475 480
25	Gln Leu Cys Leu Val Val Leu Gly Ala Lys Asn Leu Pro Val Arg Pro
	485 490 495
30	Asp Gly Thr Leu Asn Ser Phe Val Lys Gly Cys Leu Thr Leu Pro Asp
	500 505 510
35	Gln Gln Lys Leu Arg Leu Lys Ser Pro Val Leu Arg Lys Gln Ala Cys
	515 520 525
	Pro Gln Trp Lys His Ser Phe Val Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln
	530 535 540
40	Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe
	545 550 555 560
45	Gly Met Asn Asp Arg Leu Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly
	565 570 575
50	Asp Thr Ala Val Gly Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp
	580 585 590
55	Gln Lys Val Leu Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val
	595 600 605
	Leu His
	610
60	

<210> 21
 <211> 775
 <212> Бинок
 <213> Homo sapiens

5

<400> 21

Met Asp Cys Arg Thr Lys Ala Asn Pro Asp Arg Thr Phe Asp Leu Val
 5 10 15

10

Leu Lys Val Lys Cys His Ala Ser Glu Asn Glu Asp Pro Val Val Leu
 20 25 30

15

Trp Lys Phe Pro Glu Asp Phe Gly Asp Gln Glu Ile Leu Gln Ser Val
 35 40 45

20

Pro Lys Phe Cys Phe Pro Phe Asp Val Glu Arg Val Ser Gln Asn Gln
 50 55 60

25

Val Gly Gln His Phe Thr Phe Val Leu Thr Asp Ile Glu Ser Lys Gln
 65 70 75 80

30

Arg Phe Gly Phe Cys Arg Leu Thr Ser Gly Gly Thr Ile Cys Leu Cys
 85 90 95

Ile Leu Ser Tyr Leu Pro Trp Phe Glu Val Tyr Tyr Lys Leu Leu Asn
 100 105 110

35

Thr Leu Ala Asp Tyr Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asn Asp Leu Asn Glu
 115 120 125

40

Thr Leu Arg Ser Leu Tyr Asn His Pro Val Pro Lys Ala Asn Thr Pro
 130 135 140

45

Val Asn Leu Ser Val Asn Gln Glu Ile Phe Ile Ala Cys Glu Gln Val
 145 150 155 160

50

Leu Lys Asp Gln Pro Ala Leu Val Pro His Ser Tyr Phe Ile Ala Pro
 165 170 175

Asp Val Thr Gly Leu Pro Thr Ile Pro Glu Ser Arg Asn Leu Thr Glu
 180 185 190

55

Tyr Phe Val Ala Val Asp Val Asn Asn Met Leu Gln Leu Tyr Ala Ser
 195 200 205

60

Met Leu His Glu Arg Arg Ile Val Ile Ile Ser Ser Lys Leu Ser Thr
210 215 220

5 Leu Thr Ala Cys Ile His Gly Ser Ala Ala Leu Leu Tyr Pro Met Tyr
225 230 235 240

10 Trp Gln His Ile Tyr Ile Pro Val Leu Pro Pro His Leu Leu Asp Tyr
245 250 255

15 Cys Cys Ala Pro Met Pro Tyr Leu Ile Gly Ile His Ser Ser Leu Ile
260 265 270

Glu Arg Val Lys Asn Lys Ser Leu Glu Asp Val Val Met Leu Asn Val
275 280 285

20 Asp Thr Asn Thr Leu Glu Ser Pro Phe Ser Asp Leu Asn Asn Leu Pro
290 295 300

25 Ser Asp Val Val Ser Ala Leu Lys Asn Lys Leu Lys Lys Gln Ser Thr
305 310 315 320

30 Ala Thr Gly Asp Gly Val Ala Arg Ala Phe Leu Arg Ala Gln Ala Ala
325 330 335

35 Leu Phe Gly Ser Tyr Arg Asp Ala Leu Arg Tyr Lys Pro Gly Glu Pro
340 345 350

Ile Thr Phe Cys Glu Glu Ser Phe Val Lys His Arg Ser Ser Val Met
355 360 365

40 Lys Gln Phe Leu Glu Thr Ala Ile Asn Leu Gln Leu Phe Lys Gln Phe
370 375 380

45 Ile Asp Gly Arg Leu Ala Lys Leu Asn Ala Gly Arg Gly Phe Ser Asp
385 390 395 400

50 Val Phe Glu Glu Glu Ile Thr Ser Gly Gly Phe Cys Gly Gly Asn Pro
405 410 415

55 Arg Ser Tyr Gln Gln Trp Val His Thr Val Lys Lys Gly Gly Ala Leu
420 425 430

Phe Asn Thr Ala Met Thr Lys Ala Thr Pro Ala Val Arg Thr Ala Tyr
435 440 445

60

Lys Phe Ala Lys Asn His Ala Lys Leu Gly Leu Lys Glu Val Lys Ser
 450 455 460

 5 Lys Leu Lys His Lys Glu Asn Glu Glu Asp Tyr Gly Thr Cys Ser Ser
 465 470 475 480

 Ser Val Gln Tyr Thr Pro Val Tyr Lys Leu His Asn Glu Lys Gly Gly
 10 485 490 495

 Asn Ser Glu Lys Arg Lys Leu Ala Gln Ala Arg Leu Lys Arg Pro Leu
 15 500 505 510

 Lys Ser Leu Asp Gly Ala Leu Tyr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Asp Ile
 515 520 525

 20 Glu Arg Ala Ser Lys Leu Ser Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ala Ser Ala
 530 535 540

 25 Tyr Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Ser Val Glu Thr Arg Val Lys Thr Pro
 545 550 555 560

 Tyr Ser Gly Glu Met Asp Leu Leu Gly Glu Ile Leu Asp Thr Leu Ser
 30 565 570 575

 Thr His Ser Ser Asp Gln Gly Lys Leu Ala Ala Ala Lys Ser Leu Asp
 35 580 585 590

 Phe Phe Arg Ser Met Asp Asp Ile Asp Tyr Lys Pro Thr Asn Lys Ser
 595 600 605

 40 Asn Ala Pro Ser Glu Asn Asn Leu Ala Phe Leu Cys Gly Gly Ser Gly
 610 615 620

 45 Asp Gln Ala Glu Trp Asn Leu Gly Gln Asp Asp Ser Ala Leu His Gly
 625 630 635 640

 Lys His Leu Pro Pro Ser Pro Arg Lys Arg Val Ser Ser Ser Gly Leu
 50 645 650 655

 Thr Asp Ser Leu Phe Ile Leu Lys Glu Glu Asn Ser Asn Lys His Leu
 55 660 665 670

 Gly Ala Asp Asn Val Ser Asp Pro Thr Ser Gly Leu Asp Phe Gln Leu
 675 680 685

 60

Thr Ser Pro Glu Val Ser Gln Thr Asp Lys Gly Lys Thr Glu Lys Arg
690 695 700

5 Glu Thr Leu Ser Gln Ile Ser Asp Asp Leu Leu Ile Pro Gly Leu Gly
705 710 715 720

10 Arg His Ser Ser Thr Phe Val Pro Trp Glu Lys Glu Gly Lys Glu Ala
725 730 735

15 Lys Glu Thr Ser Glu Asp Ile Gly Leu Leu His Glu Val Val Ser Leu
740 745 750

20 Cys His Met Thr Ser Asp Phe Gln Gln Ser Leu Asn Ile Ser Asp Lys
755 760 765

25 Asn Thr Asn Gly Asn Gln Thr
770 775

<210> 22
<211> 8797
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

30 <400> 22

Met Ala Thr Ser Arg Gly Ala Ser Arg Cys Pro Arg Asp Ile Ala Asn
5 10 15

35 Val Met Gln Arg Leu Gln Asp Glu Gln Glu Ile Val Gln Lys Arg Thr
20 25 30

40 Phe Thr Lys Trp Ile Asn Ser His Leu Ala Lys Arg Lys Pro Pro Met
35 40 45

45 Val Val Asp Asp Leu Phe Glu Asp Met Lys Asp Gly Val Lys Leu Leu
50 55 60

50 Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gly Gln Lys Leu Pro Cys Glu Gln Gly
65 70 75 80

55 Arg Arg Met Lys Arg Ile His Ala Val Ala Asn Ile Gly Thr Ala Leu
85 90 95

60 Lys Phe Leu Glu Gly Arg Lys Ile Lys Leu Val Asn Ile Asn Ser Thr
100 105 110

	Asp Ile Ala Asp Gly Arg Pro Ser Ile Val Leu Gly Leu Met Trp Thr
	115 120 125
5	Ile Ile Leu Tyr Phe Gln Ile Glu Glu Leu Thr Ser Asn Leu Pro Gln
	130 135 140
10	Leu Gln Ser Leu Ser Ser Ser Ala Ser Ser Val Asp Ser Ile Val Ser
	145 150 155 160
15	Ser Glu Thr Pro Ser Pro Pro Ser Lys Arg Lys Val Thr Thr Lys Ile
	165 170 175
20	Gln Gly Asn Ala Lys Lys Ala Leu Leu Lys Trp Val Gln Tyr Thr Ala
	180 185 190
	Gly Lys Gln Thr Gly Ile Glu Val Lys Asp Phe Gly Lys Ser Trp Arg
	195 200 205
25	Ser Gly Val Ala Phe His Ser Val Ile His Ala Ile Arg Pro Glu Leu
	210 215 220
30	Val Asp Leu Glu Thr Val Lys Gly Arg Ser Asn Arg Glu Asn Leu Glu
	225 230 235 240
35	Asp Ala Phe Thr Ile Ala Glu Thr Glu Leu Gly Ile Pro Arg Leu Leu
	245 250 255
40	Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Asp Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ile Met
	260 265 270
	Thr Tyr Val Ala Gln Phe Leu Lys His Tyr Pro Asp Ile His Asn Ala
	275 280 285
45	Ser Thr Asp Gly Gln Glu Asp Asp Glu Ile Leu Pro Gly Phe Pro Ser
	290 295 300
50	Phe Ala Asn Ser Val Gln Asn Phe Lys Arg Glu Asp Arg Val Ile Phe
	305 310 315 320
55	Lys Glu Met Lys Val Trp Ile Glu Gln Phe Glu Arg Asp Leu Thr Arg
	325 330 335
60	Ala Gln Met Val Glu Ser Asn Leu Gln Asp Lys Tyr Gln Ser Phe Lys
	340 345 350

	His Phe Arg Val Gln Tyr Glu Met Lys Arg Lys Gln Ile Glu His Leu
	355 360 365
5	Ile Gln Pro Leu His Arg Asp Gly Lys Leu Ser Leu Asp Gln Ala Leu
	370 375 380
10	Val Lys Gln Ser Trp Asp Arg Val Thr Ser Arg Leu Phe Asp Trp His
	385 390 395 400
15	Ile Gln Leu Asp Lys Ser Leu Pro Ala Pro Leu Gly Thr Ile Gly Ala
	405 410 415
20	Trp Leu Tyr Arg Ala Glu Val Ala Leu Arg Glu Glu Ile Thr Val Gln
	420 425 430
25	Gln Val His Glu Glu Thr Ala Asn Thr Ile Gln Arg Lys Leu Glu Gln
	435 440 445
30	His Lys Asp Leu Leu Gln Asn Thr Asp Ala His Lys Arg Ala Phe His
	450 455 460
35	Glu Ile Tyr Arg Thr Arg Ser Val Asn Gly Ile Pro Val Pro Pro Asp
	465 470 475 480
40	Gln Leu Glu Asp Met Ala Glu Arg Phe His Phe Val Ser Ser Thr Ser
	485 490 495
45	Glu Leu His Leu Met Lys Met Glu Phe Leu Glu Leu Lys Tyr Arg Leu
	500 505 510
50	Leu Ser Leu Leu Val Leu Ala Glu Ser Lys Leu Lys Ser Trp Ile Ile
	515 520 525
55	Lys Tyr Gly Arg Arg Glu Ser Val Glu Gln Leu Leu Gln Asn Tyr Val
	530 535 540
60	Ser Phe Ile Glu Asn Ser Lys Phe Phe Glu Gln Tyr Glu Val Thr Tyr
	545 550 555 560
65	Gln Ile Leu Lys Gln Thr Ala Glu Met Tyr Val Lys Ala Asp Gly Ser
	565 570 575
70	Val Glu Glu Ala Glu Asn Val Met Lys Phe Met Asn Glu Thr Thr Ala
	580 585 590

	Gln Trp Arg Asn Leu Ser Val Glu Val Arg Ser Val Arg Ser Met Leu
	595 600 605
5	Glu Glu Val Ile Ser Asn Trp Asp Arg Tyr Gly Asn Thr Val Ala Ser
	610 615 620
10	Leu Gln Ala Trp Leu Glu Asp Ala Glu Lys Met Leu Asn Gln Ser Glu
	625 630 635 640
15	Asn Ala Lys Lys Asp Phe Phe Arg Asn Leu Pro His Trp Ile Gln Gln
	645 650 655
20	His Thr Ala Met Asn Asp Ala Gly Asn Phe Leu Ile Glu Thr Cys Asp
	660 665 670
	Glu Met Val Ser Arg Asp Leu Lys Gln Gln Leu Leu Leu Leu Asn Gly
	675 680 685
25	Arg Trp Arg Glu Leu Phe Met Glu Val Lys Gln Tyr Ala Gln Ala Asp
	690 695 700
30	Glu Met Asp Arg Met Lys Lys Glu Tyr Thr Asp Cys Val Val Thr Leu
	705 710 715 720
35	Ser Ala Phe Ala Thr Glu Ala His Lys Lys Leu Ser Glu Pro Leu Glu
	725 730 735
40	Val Ser Phe Met Asn Val Lys Leu Leu Ile Gln Asp Leu Glu Asp Ile
	740 745 750
	Glu Gln Arg Val Pro Val Met Asp Ala Gln Tyr Lys Ile Ile Thr Lys
	755 760 765
45	Thr Ala His Leu Ile Thr Lys Glu Ser Pro Gln Glu Glu Gly Lys Glu
	770 775 780
50	Met Phe Ala Thr Met Ser Lys Leu Lys Glu Gln Leu Thr Lys Val Lys
	785 790 795 800
55	Glu Cys Tyr Ser Pro Leu Leu Tyr Glu Ser Gln Gln Leu Leu Ile Pro
	805 810 815
60	Leu Glu Glu Leu Glu Lys Gln Met Thr Ser Phe Tyr Asp Ser Leu Gly
	820 825 830

Lys Ile Asn Glu Ile Ile Thr Val Leu Glu Arg Glu Ala Gln Ser Ser
 835 840 845

 5 Ala Leu Phe Lys Gln Lys His Gln Glu Leu Leu Ala Cys Gln Glu Asn
 850 855 860

 10 Cys Lys Lys Thr Leu Thr Leu Ile Glu Lys Gly Ser Gln Ser Val Gln
 865 870 875 880

 15 Lys Phe Val Thr Leu Ser Asn Val Leu Lys His Phe Asp Gln Thr Arg
 885 890 895

 Leu Gln Arg Gln Ile Ala Asp Ile His Val Ala Phe Gln Ser Met Val
 900 905 910

 20 Lys Lys Thr Gly Asp Trp Lys Lys His Val Glu Thr Asn Ser Arg Leu
 915 920 925

 25 Met Lys Lys Phe Glu Glu Ser Arg Ala Glu Leu Glu Lys Val Leu Arg
 930 935 940

 30 Ile Ala Gln Glu Gly Leu Glu Glu Lys Gly Asp Pro Glu Glu Leu Leu
 945 950 955 960

 Arg Arg His Thr Glu Phe Phe Ser Gln Leu Asp Gln Arg Val Leu Asn
 965 970 975

 35 Ala Phe Leu Lys Ala Cys Asp Glu Leu Thr Asp Ile Leu Pro Glu Gln
 980 985 990

 40 Glu Gln Gln Gly Leu Gln Glu Ala Val Arg Lys Leu His Lys Gln Trp
 995 1000 1005

 45 Lys Asp Leu Gln Gly Glu Ala Pro Tyr His Leu Leu His Leu Lys
 1010 1015 1020

 50 Ile Asp Val Glu Lys Asn Arg Phe Leu Ala Ser Val Glu Glu Cys
 1025 1030 1035

 Arg Thr Glu Leu Asp Arg Glu Thr Lys Leu Met Pro Gln Glu Gly
 1040 1045 1050

 55 Ser Glu Lys Ile Ile Lys Glu His Arg Val Phe Phe Ser Asp Lys
 1055 1060 1065

 60

	Gly Pro	His His	Leu Cys	Glu Lys	Arg Leu	Gln Leu	Ile Glu	Glu
	1070		1075		1080			
5	Leu Cys	Val Lys	Leu Pro	Val Arg	Asp Pro	Val Arg	Asp Thr	Pro
	1085		1090		1095			
10	Gly Thr	Cys His	Val Thr	Leu Lys	Glu Leu	Arg Ala	Ala Ile	Asp
	1100		1105		1110			
15	Ser Thr	Tyr Arg	Lys Leu	Met Glu	Asp Pro	Asp Lys	Trp Lys	Asp
	1115		1120		1125			
	Tyr Thr	Ser Arg	Phe Ser	Glu Phe	Ser Ser	Trp Ile	Ser Thr	Asn
	1130		1135		1140			
20	Glu Thr	Gln Leu	Lys Gly	Ile Lys	Gly Glu	Ala Ile	Asp Thr	Ala
	1145		1150		1155			
25	Asn His	Gly Glu	Val Lys	Arg Ala	Val Glu	Glu Ile	Arg Asn	Gly
	1160		1165		1170			
30	Val Thr	Lys Arg	Gly Glu	Thr Leu	Ser Trp	Leu Lys	Ser Arg	Leu
	1175		1180		1185			
35	Lys Val	Leu Thr	Glu Val	Ser Ser	Glu Asn	Glu Ala	Gln Lys	Gln
	1190		1195		1200			
40	Gly Asp	Glu Leu	Ala Lys	Leu Ser	Ser Ser	Phe Lys	Ala Leu	Val
	1205		1210		1215			
	Thr Leu	Leu Ser	Glu Val	Glu Lys	Met Leu	Ser Asn	Phe Gly	Asp
	1220		1225		1230			
45	Cys Val	Gln Tyr	Lys Glu	Ile Val	Lys Asn	Ser Leu	Glu Glu	Leu
	1235		1240		1245			
50	Ile Ser	Gly Ser	Lys Glu	Val Gln	Glu Gln	Gln Ala	Glu Lys	Ile Leu
	1250		1255		1260			
55	Asp Thr	Glu Asn	Leu Phe	Glu Ala	Gln Gln	Leu Leu	Leu His	His
	1265		1270		1275			
60	Gln Gln	Lys Thr	Lys Arg	Ile Ser	Ala Lys	Lys Arg	Asp Val	Gln
	1280		1285		1290			

	Gln Gln Ile Ala Gln Ala Gln Gln Gly Glu Gly Gly Leu Pro Asp	
	1295	1300 1305
5	Arg Gly His Glu Glu Leu Arg Lys Leu Glu Ser Thr Leu Asp Gly	
	1310	1315 1320
10	Leu Glu Arg Ser Arg Glu Arg Gln Glu Arg Arg Ile Gln Val Thr	
	1325	1330 1335
15	Leu Arg Lys Trp Glu Arg Phe Glu Thr Asn Lys Glu Thr Val Val	
	1340	1345 1350
20	Arg Tyr Leu Phe Gln Thr Gly Ser Ser His Glu Arg Phe Leu Ser	
	1355	1360 1365
25	Glu Phe Ser Lys Arg Thr Glu Ser Ile Ala Val Gln Ala Glu Asn	
	1385	1390 1395
30	Leu Val Lys Glu Ala Ser Glu Ile Pro Leu Gly Pro Gln Asn Lys	
	1400	1405 1410
35	Gln Leu Leu Gln Gln Gln Ala Lys Ser Ile Lys Glu Gln Val Lys	
	1415	1420 1425
40	Lys Leu Glu Asp Thr Leu Glu Glu Asp Ile Lys Thr Met Glu Met	
	1430	1435 1440
45	Val Lys Thr Lys Trp Asp His Phe Gly Ser Asn Phe Glu Thr Leu	
	1445	1450 1455
50	Ser Val Trp Ile Thr Glu Lys Glu Lys Glu Leu Asn Ala Leu Glu	
	1460	1465 1470
55	Thr Ser Ser Ser Ala Met Asp Met Gln Ile Ser Gln Ile Lys Val	
	1475	1480 1485
60	Thr Ile Gln Glu Ile Glu Ser Lys Leu Ser Ser Ile Val Gly Leu	
	1490	1495 1500
65	Glu Glu Glu Ala Gln Ser Phe Ala Gln Phe Val Thr Thr Gly Glu	
	1505	1510 1515

	Ser Ala	Arg Ile	Lys Ala	Lys Leu	Thr Gln	Ile Arg	Arg Tyr	Gly
	1520		1525		1530			
5	Glu Glu	Leu Arg	Glu His	Ala Gln	Cys Leu	Glu Gly	Thr Ile	Leu
	1535		1540		1545			
10	Gly His	Leu Ser	Gln Gln	Gln Lys	Phe Glu	Glu Asn	Leu Arg	Lys
	1550		1555		1560			
15	Ile Gln	Gln Ser	Val Ser	Glu Phe	Glu Asp	Lys Leu	Ala Val	Pro
	1565		1570		1575			
20	Ile Lys	Ile Cys	Ser Ser	Ala Thr	Glu Thr	Tyr Lys	Val Leu	Gln
	1580		1585		1590			
	Glu His	Met Asp	Leu Cys	Gln Ala	Leu Glu	Ser Leu	Ser Ser	Ala
	1595		1600		1605			
25	Ile Thr	Ala Phe	Ser Ala	Ser Ala	Arg Lys	Val Val	Asn Arg	Asp
	1610		1615		1620			
30	Ser Cys	Val Gln	Glu Ala	Ala Ala	Ala Leu	Gln Gln	Gln Tyr	Glu Asp
	1625		1630		1635			
35	Ile Leu	Arg Arg	Ala Lys	Glu Arg	Gln Thr	Ala Leu	Glu Asn	Leu
	1640		1645		1650			
40	Leu Ala	His Trp	Gln Arg	Leu Glu	Lys Glu	Leu Ser	Ser Phe	Leu
	1655		1660		1665			
	Thr Trp	Leu Glu	Arg Gly	Glu Ala	Lys Ala	Ser Ser	Pro Glu	Met
	1670		1675		1680			
45	Asp Ile	Ser Ala	Asp Arg	Val Lys	Val Glu	Gly Glu	Leu Gln	Leu
	1685		1690		1695			
50	Ile Gln	Ala Leu	Gln Asn	Glu Val	Val Ser	Gln Ala	Ser Phe	Tyr
	1700		1705		1710			
55	Ser Lys	Leu Leu	Gln Leu	Lys Glu	Ser Leu	Phe Ser	Val Ala	Ser
	1715		1720		1725			
60	Lys Asp	Asp Val	Lys Met	Met Lys	Leu His	Leu Glu	Gln Leu	Asp
	1730		1735		1740			

	Glu Arg Trp Arg Asp Leu Pro Gln Ile Ile Asn Lys Arg Ile Asn
	1745 1750 1755
5	Phe Leu Gln Ser Val Val Ala Glu His Gln Gln Phe Asp Glu Leu
	1760 1765 1770
10	Leu Leu Ser Phe Ser Val Trp Ile Lys Leu Phe Leu Ser Glu Leu
	1775 1780 1785
15	Gln Thr Thr Ser Glu Ile Ser Ile Met Asp His Gln Val Ala Leu
	1790 1795 1800
20	Thr Arg His Lys Asp His Ala Ala Glu Val Glu Ser Lys Lys Gly
	1805 1810 1815
	Glu Leu Gln Ser Leu Gln Gly His Leu Ala Lys Leu Gly Ser Leu
	1820 1825 1830
25	Gly Arg Ala Glu Asp Leu His Leu Leu Gln Gly Lys Ala Glu Asp
	1835 1840 1845
30	Cys Phe Gln Leu Phe Glu Glu Ala Ser Gln Val Val Glu Arg Arg
	1850 1855 1860
35	Gln Leu Ala Leu Ser His Leu Ala Glu Phe Leu Gln Ser His Ala
	1865 1870 1875
40	Ser Leu Ser Gly Ile Leu Arg Gln Leu Arg Gln Thr Val Glu Ala
	1880 1885 1890
	Thr Asn Ser Met Asn Lys Asn Glu Ser Asp Leu Ile Glu Lys Asp
	1895 1900 1905
45	Leu Asn Asp Ala Leu Gln Asn Ala Lys Ala Leu Glu Ser Ala Ala
	1910 1915 1920
50	Val Ser Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Ala Gln Tyr His Leu Lys
	1925 1930 1935
55	Ile Gly Ser Ser Glu Gln Arg Thr Ser Cys Arg Ala Thr Ala Asp
	1940 1945 1950
60	Gln Leu Cys Gly Glu Val Glu Arg Ile Gln Asn Leu Leu Gly Thr
	1955 1960 1965

	Lys Gln	Ser Glu	Ala Asp	Ala Leu	Ala Val	Leu Lys	Lys Ala	Phe
	1970		1975		1980			
5	Gln Asp	Gln Lys	Glu Glu	Leu	Leu Lys	Ser Ile	Glu	Asp Ile Glu
	1985		1990		1995			
10	Glu Arg	Thr Asp	Lys Glu	Arg	Leu Lys	Glu Pro	Thr	Arg Gln Ala
	2000		2005		2010			
15	Leu Gln	Gln Arg	Leu Arg	Val	Phe Asn	Gln Leu	Glu	Asp Glu Leu
	2015		2020		2025			
20	Asn Ser	His Glu	His Glu	Leu	Cys Trp	Leu Lys	Asp	Lys Ala Lys
	2030		2035		2040			
25	Gln Ile	Ala Gln	Lys Asp	Val	Ala Phe	Ala Pro	Glu	Val Asp Arg
	2045		2050		2055			
30	Glu Ile	Asn Arg	Leu Glu	Val	Thr Trp	Asp Asp	Thr	Lys Arg Leu
	2060		2065		2070			
35	Ile His	Glu Asn	Gln Gly	Gln	Cys Cys	Gly Leu	Ile	Asp Leu Met
	2075		2080		2085			
40	Arg Glu	Tyr Gln	Asn Leu	Lys	Ser Ala	Val Ser	Lys	Val Leu Glu
	2090		2095		2100			
45	Asn Ala	Ser Ser	Val Ile	Val	Thr Arg	Thr Thr	Ile	Lys Asp Gln
	2105		2110		2115			
50	Glu Asp	Leu Lys	Trp Ala	Phe	Ser Lys	His Glu	Thr	Ala Lys Asn
	2120		2125		2130			
55	Lys Met	Asn Tyr	Lys Gln	Lys	Asp Leu	Asp Asn	Phe	Thr Ser Lys
	2135		2140		2145			
60	Gly Lys	His Leu	Leu Ser	Glu	Leu Lys	Lys Ile	His	Ser Ser Asp
	2150		2155		2160			
	Phe Ser	Leu Val	Lys Thr	Asp	Met Glu	Ser Thr	Val	Asp Lys Trp
	2165		2170		2175			
	Leu Asp	Val Ser	Glu Lys	Leu	Glu Glu	Asn Met	Asp	Arg Leu Arg
	2180		2185		2190			

	Val Ser	Leu Ser Ile Trp Asp	Asp Val Leu Ser Thr	Arg Asp Glu
	2195	2200	2205	
5	Ile Glu	Gly Trp Ser Asn Asn	Cys Val Pro Gln Met	Ala Glu Asn
	2210	2215	2220	
10	Ile Ser	Asn Leu Asp Asn His	Leu Arg Ala Glu Glu	Leu Leu Lys
	2225	2230	2235	
15	Glu Phe	Glu Ser Glu Val Lys	Asn Lys Ala Leu Arg	Leu Glu Glu
	2240	2245	2250	
20	Leu His	Ser Lys Val Asn Asp	Leu Lys Glu Leu Thr	Lys Asn Leu
	2255	2260	2265	
	Glu Thr	Pro Pro Asp Leu Gln	Phe Ile Glu Ala Asp	Leu Met Gln
	2270	2275	2280	
25	Lys Leu	Glu His Ala Lys Glu	Ile Thr Glu Val Ala	Lys Gly Thr
	2285	2290	2295	
30	Leu Lys	Asp Phe Thr Ala Gln	Ser Thr Gln Val Glu	Lys Phe Ile
	2300	2305	2310	
35	Asn Asp	Ile Thr Thr Trp Phe	Thr Lys Val Glu Glu	Ser Leu Met
	2315	2320	2325	
40	Asn Cys	Ala Gln Asn Glu Thr	Cys Glu Ala Leu Lys	Lys Val Lys
	2330	2335	2340	
	Asp Ile	Gln Lys Glu Leu Gln	Ser Gln Gln Ser Asn	Ile Ser Ser
	2345	2350	2355	
45	Thr Gln	Glu Asn Leu Asn Ser	Leu Cys Arg Lys Tyr	His Ser Ala
	2360	2365	2370	
50	Glu Leu	Glu Ser Leu Gly Arg	Ala Met Thr Gly Leu	Ile Lys Lys
	2375	2380	2385	
55	His Glu	Ala Val Ser Gln Leu	Cys Ser Lys Thr Gln	Ala Ser Leu
	2390	2395	2400	
60	Gln Glu	Ser Leu Glu Lys His	Phe Ser Glu Ser Met	Gln Glu Phe
	2405	2410	2415	

	Gln Glu Trp Phe Leu Gly Ala	Lys Ala Ala Ala Lys	Glu Ser Ser
	2420	2425	2430
5	Asp Arg Thr Gly Asp Ser Lys	Val Leu Glu Ala Lys	Leu His Asp
	2435	2440	2445
10	Leu Gln Asn Ile Leu Asp Ser	Val Ser Asp Gly Gln	Ser Lys Leu
	2450	2455	2460
15	Asp Ala Val Thr Gln Glu Gly	Gln Thr Leu Tyr Ala	His Leu Ser
	2465	2470	2475
	Lys Gln Ile Val Ser Ser Ile	Gln Glu Gln Ile Thr	Lys Ala Asn
	2480	2485	2490
20	Glu Glu Phe Gln Ala Phe Leu	Lys Gln Cys Leu Lys	Asp Lys Gln
	2495	2500	2505
25	Ala Leu Gln Asp Cys Ala Ser	Glu Leu Gly Ser Phe	Glu Asp Gln
	2510	2515	2520
30	His Arg Lys Leu Asn Leu Trp	Ile His Glu Met Glu	Glu Arg Phe
	2525	2530	2535
35	Asn Thr Glu Asn Leu Gly Glu	Ser Lys Gln His Ile	Pro Glu Lys
	2540	2545	2550
	Lys Asn Glu Val His Lys Val	Glu Met Phe Leu Gly	Glu Leu Leu
	2555	2560	2565
40	Ala Ala Arg Glu Ser Leu Asp	Lys Leu Ser Gln Arg	Gly Gln Leu
	2570	2575	2580
45	Leu Ser Glu Glu Gly His Gly	Ala Gly Gln Glu Gly	Arg Leu Cys
	2585	2590	2595
50	Ser Gln Leu Leu Thr Ser His	Gln Asn Leu Leu Arg	Met Thr Lys
	2600	2605	2610
55	Glu Lys Leu Arg Ser Cys Gln	Val Ala Leu Gln Glu	His Glu Ala
	2615	2620	2625
	Leu Glu Glu Ala Leu Gln Ser	Met Trp Phe Trp Val	Lys Ala Ile
	2630	2635	2640
60			

	Gln Asp	Arg Leu	Ala Cys	Ala Glu	Ser Thr	Leu Gly	Ser Lys	Asp
	2645		2650			2655		
5	Thr Leu	Glu Lys	Arg Leu	Ser Gln	Ile Gln	Asp Ile	Leu Leu	Met
	2660		2665			2670		
10	Lys Gly	Glu Gly	Glu Val	Lys Leu	Asn Met	Ala Ile	Gly Lys	Gly
	2675		2680			2685		
15	Glu Gln	Ala Leu	Arg Ser	Ser Asn	Lys Glu	Gly Gln	Arg Val	Ile
	2690		2695			2700		
20	Gln Thr	Gln Leu	Glu Thr	Leu Lys	Glu Val	Trp Ala	Asp Ile	Met
	2705		2710			2715		
25	Ser Ser	Ser Val	His Ala	Gln Ser	Thr Leu	Glu Ser	Val Ile	Ser
	2720		2725			2730		
30	Gln Trp	Asn Asp	Tyr Val	Glu Arg	Lys Asn	Gln Leu	Glu Gln	Trp
	2735		2740			2745		
35	Met Glu	Ser Val	Asp Gln	Lys Ile	Glu His	Pro Leu	Gln Pro	Gln
	2750		2755			2760		
40	Pro Gly	Leu Lys	Glu Lys	Phe Val	Leu Leu	Asp His	Leu Gln	Ser
	2765		2770			2775		
45	Ile Leu	Ser Glu	Ala Glu	Asp His	Thr Arg	Ala Leu	His Arg	Leu
	2780		2785			2790		
50	Ile Ala	Lys Ser	Arg Glu	Leu Tyr	Glu Lys	Thr Glu	Asp Glu	Ser
	2795		2800			2805		
55	Phe Lys	Asp Thr	Ala Gln	Glu Glu	Leu Lys	Thr Gln	Phe Asn	Asp
	2810		2815			2820		
60	Ile Met	Thr Val	Ala Lys	Glu Lys	Met Arg	Lys Val	Glu Glu	Ile
	2825		2830			2835		
65	Val Lys	Asp His	Leu Met	Tyr Leu	Asp Ala	Val His	Glu Phe	Thr
	2840		2845			2850		
70	Asp Trp	Leu His	Ser Ala	Lys Glu	Glu Glu	Leu His	Arg Trp	Ser
	2855		2860			2865		

	Met Ser Gly Asp Ser Ser Ala Thr Gln Lys Lys Leu Ser Lys Ile	
	2870	2875 2880
5	Lys Glu Leu Ile Asp Ser Arg Glu Ile Gly Ala Ser Arg Leu Ser	
	2885	2890 2895
10	Arg Val Glu Ser Leu Ala Pro Glu Val Lys Gln Asn Thr Thr Ala	
	2900	2905 2910
15	Ser Gly Cys Glu Leu Met His Thr Glu Met Gln Ala Leu Arg Ala	
	2915	2920 2925
20	Asp Trp Lys Gln Trp Glu Asp Ser Val Phe Gln Thr Gln Ser Cys	
	2930	2935 2940
25	Leu Glu Asn Leu Val Ser Gln Met Ala Leu Ser Glu Gln Glu Phe	
	2945	2950 2955
30	Ser Gly Gln Val Ala Gln Leu Glu Gln Ala Leu Glu Gln Phe Ser	
	2960	2965 2970
35	Ala Leu Leu Lys Thr Trp Ala Gln Gln Leu Thr Leu Leu Glu Gly	
	2975	2980 2985
40	Lys Asn Thr Asp Glu Glu Ile Val Glu Cys Trp His Lys Gly Gln	
	2990	2995 3000
45	Glu Ile Leu Asp Ala Leu Gln Lys Ala Glu Pro Arg Thr Glu Asp	
	3005	3010 3015
50	Leu Lys Ser Gln Leu Asn Glu Leu Cys Arg Phe Ser Arg Asp Leu	
	3020	3025 3030
55	Ser Thr Tyr Ser Gly Lys Val Ser Gly Leu Ile Lys Glu Tyr Asn	
	3035	3040 3045
60	Cys Leu Cys Leu Gln Ala Ser Lys Gly Cys Gln Asn Lys Glu Gln	
	3050	3055 3060
65	Ile Leu Gln Gln Arg Phe Arg Lys Ala Phe Arg Asp Phe Gln Gln	
	3065	3070 3075
70	Trp Leu Val Asn Ala Lys Ile Thr Thr Ala Lys Cys Phe Asp Ile	
	3080	3085 3090

	Pro Gln	Asn Ile Ser Glu Val	Ser Thr Ser Leu Gln	Lys Ile Gln
	3095	3100	3105	
5	Glu Phe	Leu Ser Glu Ser Glu	Asn Gly Gln His Lys	Leu Asn Met
	3110	3115	3120	
10	Met Leu	Ser Lys Gly Glu Leu	Leu Ser Thr Leu Leu	Thr Lys Glu
	3125	3130	3135	
15	Lys Ala	Lys Gly Ile Gln Ala	Lys Val Thr Ala Ala	Lys Glu Asp
	3140	3145	3150	
20	Trp Lys	Asn Phe His Ser Asn	Leu His Gln Lys Glu	Ser Ala Leu
	3155	3160	3165	
	Glu Asn	Leu Lys Ile Gln Met	Lys Asp Phe Glu Val	Ser Ala Glu
	3170	3175	3180	
25	Pro Ile	Gln Asp Trp Leu Ser	Lys Thr Glu Lys Met	Val His Glu
	3185	3190	3195	
30	Ser Ser	Asn Arg Leu Tyr Asp	Leu Pro Ala Lys Arg	Arg Glu Gln
	3200	3205	3210	
35	Gln Lys	Leu Gln Ser Val Leu	Glu Glu Ile His Cys	Tyr Glu Pro
	3215	3220	3225	
40	Gln Leu	Asn Arg Leu Lys Glu	Lys Ala Gln Gln Leu	Trp Glu Gly
	3230	3235	3240	
	Gln Ala	Ala Ser Lys Ser Phe	Arg His Arg Val Ser	Gln Leu Ser
	3245	3250	3255	
45	Ser Gln	Tyr Leu Ala Leu Ser	Asn Leu Thr Lys Glu	Lys Val Ser
	3260	3265	3270	
50	Arg Leu	Asp Arg Ile Val Ala	Glu His Asn Gln Phe	Ser Leu Gly
	3275	3280	3285	
55	Ile Lys	Glu Leu Gln Asp Trp	Met Thr Asp Ala Ile	His Met Leu
	3290	3295	3300	
60	Asp Ser	Tyr Cys His Pro Thr	Ser Asp Lys Ser Val	Leu Asp Ser
	3305	3310	3315	

	Arg Thr	Leu Lys	Leu Glu	Ala	Leu Leu	Ser Val	Lys	Gln Glu	Lys
	3320		3325			3330			
5	Glu Ile	Gln Met	Lys Met	Ile	Val Thr	Arg Gly	Glu	Ser Val	Leu
	3335		3340			3345			
10	Gln Asn	Thr Ser	Pro Glu	Gly	Ile Pro	Thr Ile	Gln	Gln Gln	Leu
	3350		3355			3360			
15	Gln Ser	Val Lys	Asp Met	Trp	Ala Ser	Leu Leu	Ser	Ala Gly	Ile
	3365		3370			3375			
20	Arg Cys	Lys Ser	Gln Leu	Glu	Gly Ala	Leu Ser	Lys	Trp Thr	Ser
	3380		3385			3390			
	Tyr Gln	Asp Gly	Val Arg	Gln	Phe Ser	Gly Trp	Met	Asp Ser	Met
	3395		3400			3405			
25	Glu Ala	Asn Leu	Asn Glu	Ser	Glu Arg	Gln His	Ala	Glu Leu	Arg
	3410		3415			3420			
30	Asp Lys	Thr Thr	Met Leu	Gly	Lys Ala	Lys Leu	Leu	Asn Glu	Glu
	3425		3430			3435			
35	Val Leu	Ser Tyr	Ser Ser	Leu	Leu Glu	Thr Ile	Glu	Val Lys	Gly
	3440		3445			3450			
40	Ala Gly	Met Thr	Glu His	Tyr	Val Thr	Gln Leu	Glu	Leu Gln	Asp
	3455		3460			3465			
	Leu Gln	Glu Arg	Tyr Arg	Ala	Ile Gln	Glu Arg	Ala	Lys Glu	Ala
	3470		3475			3480			
45	Val Thr	Lys Ser	Glu Lys	Leu	Val Arg	Leu His	Gln	Glu Tyr	Gln
	3485		3490			3495			
50	Arg Asp	Leu Lys	Ala Phe	Glu	Val Trp	Leu Gly	Gln	Glu Gln	Glu
	3500		3505			3510			
55	Lys Leu	Asp Gln	Tyr Ser	Val	Leu Glu	Gly Asp	Ala	His Thr	His
	3515		3520			3525			
60	Glu Thr	Thr Leu	Arg Asp	Leu	Gln Glu	Leu Gln	Val	His Cys	Ala
	3530		3535			3540			

	Glu Gly	Gln Ala Leu Leu Asn	Ser Val Leu His Thr	Arg Glu Asp
	3545	3550	3555	
5	Val Ile	Pro Ser Gly Ile Pro	Gln Ala Glu Asp Arg	Ala Leu Glu
	3560	3565	3570	
10	Ser Leu	Arg Gln Asp Trp Gln	Ala Tyr Gln His Arg	Leu Ser Glu
	3575	3580	3585	
15	Thr Arg	Thr Gln Phe Asn Asn	Val Val Asn Lys Leu	Arg Leu Met
	3590	3595	3600	
20	Glu Gln	Lys Phe Gln Gln Val	Asp Glu Trp Leu Lys	Thr Ala Glu
	3605	3610	3615	
	Glu Lys	Val Ser Pro Arg Thr	Arg Arg Gln Ser Asn	Arg Ala Thr
	3620	3625	3630	
25	Lys Glu	Ile Gln Leu His Gln	Met Lys Lys Trp His	Glu Glu Val
	3635	3640	3645	
30	Thr Ala	Tyr Arg Asp Glu Val	Glu Glu Val Gly Ala	Arg Ala Gln
	3650	3655	3660	
35	Glu Ile	Leu Asp Glu Ser His	Val Asn Ser Arg Met	Gly Cys Gln
	3665	3670	3675	
40	Ala Thr	Gln Leu Thr Ser Arg	Tyr Gln Ala Leu Leu	Leu Gln Val
	3680	3685	3690	
	Leu Glu	Gln Ile Lys Phe Leu	Glu Glu Glu Ile Gln	Ser Leu Glu
	3695	3700	3705	
45	Glu Ser	Glu Ser Ser Leu Ser	Ser Tyr Ser Asp Trp	Tyr Gly Ser
	3710	3715	3720	
50	Thr His	Lys Asn Phe Lys Asn	Val Ala Thr Lys Ile	Asp Lys Val
	3725	3730	3735	
55	Asp Thr	Val Met Met Gly Lys	Lys Leu Lys Thr Leu	Glu Val Leu
	3740	3745	3750	
60	Leu Lys	Asp Met Glu Lys Gly	His Ser Leu Leu Lys	Ser Ala Arg
	3755	3760	3765	

	Glu Lys	Gly Glu Arg Ala Val	Lys Tyr Leu Glu Glu	Gly Glu Ala
	3770	3775	3780	
5	Glu Arg	Leu Arg Lys Glu Ile	His Asp His Met Glu	Gln Leu Lys
	3785	3790	3795	
10	Glu Leu	Thr Ser Thr Val Arg	Lys Glu His Met Thr	Leu Glu Lys
	3800	3805	3810	
15	Gly Leu	His Leu Ala Lys Glu	Phe Ser Asp Lys Cys	Lys Ala Leu
	3815	3820	3825	
	Thr Gln	Trp Ile Ala Glu Tyr	Gln Glu Ile Leu His	Val Pro Glu
	3830	3835	3840	
20	Glu Pro	Lys Met Glu Leu Tyr	Glu Lys Lys Ala Gln	Leu Ser Lys
	3845	3850	3855	
25	Tyr Lys	Ser Leu Gln Gln Thr	Val Leu Ser His Glu	Pro Ser Val
	3860	3865	3870	
30	Lys Ser	Val Arg Glu Lys Gly	Glu Ala Leu Leu Glu	Leu Val Gln
	3875	3880	3885	
35	Asp Val	Thr Leu Lys Asp Lys	Ile Asp Gln Leu Gln	Ser Asp Tyr
	3890	3895	3900	
	Gln Asp	Leu Cys Ser Ile Gly	Lys Glu His Val Phe	Ser Leu Glu
	3905	3910	3915	
40	Ala Lys	Val Lys Asp His Glu	Asp Tyr Asn Ser Glu	Leu Gln Glu
	3920	3925	3930	
45	Val Glu	Lys Trp Leu Leu Gln	Met Ser Gly Arg Leu	Val Ala Pro
	3935	3940	3945	
50	Asp Leu	Leu Glu Thr Ser Ser	Leu Glu Thr Ile Thr	Gln Gln Leu
	3950	3955	3960	
55	Ala His	His Lys Ala Met Met	Glu Glu Ile Ala Gly	Phe Glu Asp
	3965	3970	3975	
	Arg Leu	Asn Asn Leu Gln Met	Lys Gly Asp Thr Leu	Ile Gly Gln
	3980	3985	3990	
60				

	Cys Ala	Asp His	Leu Gln	Ala Lys	Leu Lys	Gln Asn	Val His	Ala
	3995		4000		4005			
5	His Leu	Gln Gly	Thr Lys	Asp Ser	Tyr Ser	Ala Ile	Cys Ser	Thr
	4010		4015		4020			
10	Ala Gln	Arg Met	Tyr Gln	Ser Leu	Glu His	Glu Leu	Gln Lys	His
	4025		4030		4035			
15	Val Ser	Arg Gln	Asp Thr	Leu Gln	Gln Cys	Gln Ala	Trp Leu	Ser
	4040		4045		4050			
20	Ala Val	Gln Pro	Asp Leu	Glu Pro	Ser Pro	Gln Pro	Pro Leu	Ser
	4055		4060		4065			
25	Arg Ala	Glu Ala	Ile Lys	Gln Val	Lys His	Phe Arg	Ala Leu	Gln
	4070		4075		4080			
30	Glu Gln	Ala Arg	Thr Tyr	Leu Asp	Leu Leu	Cys Ser	Met Cys	Asp
	4085		4090		4095			
35	Leu Ser	Asn Ala	Ser Val	Lys Thr	Thr Ala	Lys Asp	Ile Gln	Gln
	4100		4105		4110			
40	Thr Glu	Gln Thr	Ile Glu	Gln Lys	Leu Val	Gln Ala	Gln Asn	Leu
	4115		4120		4125			
45	Thr Gln	Gly Trp	Glu Glu	Ile Lys	His Leu	Lys Ser	Glu Leu	Trp
	4130		4135		4140			
50	Ile Tyr	Leu Gln	Asp Ala	Asp Gln	Gln Leu	Gln Asn	Met Lys	Arg
	4145		4150		4155			
55	Arg His	Ser Glu	Leu Glu	Leu Asn	Ile Ala	Gln Asn	Met Val	Ser
	4160		4165		4170			
60	Gln Val	Lys Asp	Phe Val	Lys Lys	Leu Gln	Ser Lys	Gln Ala	Ser
	4175		4180		4185			
65	Val Asn	Thr Ile	Ile Glu	Lys Val	Asn Lys	Leu Thr	Lys Lys	Glu
	4190		4195		4200			
70	Glu Ser	Pro Glu	His Lys	Glu Ile	Asn His	Leu Asn	Asp Gln	Trp
	4205		4210		4215			

	Leu Asp	Leu Cys Arg	Gln Ser	Asn Asn Leu Cys Leu	Gln Arg Glu
	4220	4225		4230	
5	Glu Asp	Leu Gln Arg	Thr Arg	Asp Tyr His Asp Cys	Met Asn Val
	4235	4240		4245	
10	Val Glu	Val Phe Leu	Glu Lys	Phe Thr Thr Glu Trp	Asp Asn Leu
	4250	4255		4260	
15	Ala Arg	Ser Asp Ala	Glu Ser	Thr Ala Val His Leu	Glu Ala Leu
	4265	4270		4275	
20	Lys Lys	Leu Ala Leu	Ala Leu	Gln Glu Arg Lys Tyr	Ala Ile Glu
	4280	4285		4290	
25	Asp Leu	Lys Asp Gln	Lys Gln	Lys Met Ile Glu His	Leu Asn Leu
	4295	4300		4305	
30	Asp Asp	Lys Glu Leu	Val Lys	Glu Gln Thr Ser His	Leu Glu Gln
	4310	4315		4320	
35	Arg Trp	Phe Gln Leu	Glu Asp	Leu Ile Lys Arg Lys	Ile Gln Val
	4325	4330		4335	
40	Ser Val	Thr Asn Leu	Glu Glu	Leu Asn Val Val Gln	Ser Arg Phe
	4340	4345		4350	
45	Gln Glu	Leu Met Glu	Trp Ala	Glu Glu Gln Gln Pro	Asn Ile Ala
	4355	4360		4365	
50	Glu Ala	Leu Lys Gln	Ser Pro	Pro Pro Asp Met Ala	Gln Asn Leu
	4370	4375		4380	
55	Leu Met	Asp His Leu	Ala Ile	Cys Ser Glu Leu Glu	Ala Lys Gln
	4385	4390		4395	
60	Met Leu	Leu Lys Ser	Leu Ile	Lys Asp Ala Asp Arg	Val Met Ala
	4400	4405		4410	
	Asp Leu	Gly Leu Asn	Glu Arg	Gln Val Ile Gln Lys	Ala Leu Ser
	4415	4420		4425	
	Asp Ala	Gln Ser His	Val Asn	Cys Leu Ser Asp Leu	Val Gly Gln
	4430	4435		4440	

	Arg Arg	Lys Tyr	Leu Asn	Lys	Ala Leu	Ser Glu	Lys	Thr Gln	Phe
	4445		4450		4455				
5	Leu Met	Ala Val	Phe Gln	Ala	Thr Ser	Gln Ile	Gln	Gln His	Glu
	4460		4465		4470				
10	Arg Lys	Ile Met	Phe Arg	Glu	His Ile	Cys Leu	Leu	Pro Asp	Asp
	4475		4480		4485				
15	Val Ser	Lys Gln	Val Lys	Thr	Cys Lys	Ser Ala	Gln	Ala Ser	Leu
	4490		4495		4500				
20	Lys Thr	Tyr Gln	Asn Glu	Val	Thr Gly	Leu Trp	Ala	Gln Gly	Arg
	4505		4510		4515				
25	Glu Leu	Met Lys	Glu Val	Thr	Glu Gln	Glu Lys	Ser	Glu Val	Leu
	4520		4525		4530				
30	Gly Lys	Leu Gln	Glu Leu	Gln	Ser Val	Tyr Asp	Ser	Val Leu	Gln
	4535		4540		4545				
35	Lys Cys	Ser His	Arg Leu	Gln	Glu Leu	Glu Lys	Asn	Leu Val	Ser
	4550		4555		4560				
40	Arg Lys	His Phe	Lys Glu	Asp	Phe Asp	Lys Ala	Cys	His Trp	Leu
	4565		4570		4575				
45	Lys Gln	Ala Asp	Ile Val	Thr	Phe Pro	Glu Ile	Asn	Leu Met	Asn
	4580		4585		4590				
50	Glu Ser	Ser Glu	Leu His	Thr	Gln Leu	Ala Lys	Tyr	Gln Asn	Ile
	4595		4600		4605				
55	Leu Glu	Gln Ser	Pro Glu	Tyr	Glu Asn	Leu Leu	Leu	Thr Leu	Gln
	4610		4615		4620				
60	Arg Thr	Gly Gln	Thr Ile	Leu	Pro Ser	Leu Asn	Glu	Val Asp	His
	4625		4630		4635				
65	Ser Tyr	Leu Ser	Glu Lys	Leu	Asn Ala	Leu Pro	Arg	Gln Phe	Asn
	4640		4645		4650				
70	Val Ile	Val Ala	Leu Ala	Lys	Asp Lys	Phe Tyr	Lys	Val Gln	Glu
	4655		4660		4665				

	Ala Ile	Leu Ala	Arg Lys	Glu Tyr	Ala Ser	Leu Ile	Glu Leu	Thr
	4670		4675			4680		
5	Thr Gln	Ser Leu	Ser Glu	Leu Glu	Ala Gln	Phe Leu	Arg Met	Ser
	4685		4690			4695		
10	Lys Val	Pro Thr	Asp Leu	Ala Val	Glu Glu	Ala Leu	Ser Leu	Gln
	4700		4705			4710		
15	Asp Gly	Cys Arg	Ala Ile	Leu Asp	Glu Val	Ala Gly	Leu Gly	Glu
	4715		4720			4725		
	Ala Val	Asp Glu	Leu Asn	Gln Lys	Lys Glu	Gly Phe	Arg Ser	Thr
	4730		4735			4740		
20	Gly Gln	Pro Trp	Gln Pro	Asp Lys	Met Leu	His Leu	Val Thr	Leu
	4745		4750			4755		
25	Tyr His	Arg Leu	Lys Arg	Gln Thr	Glu Gln	Arg Val	Ser Leu	Leu
	4760		4765			4770		
30	Glu Asp	Thr Thr	Ser Ala	Tyr Gln	Glu His	Glu Lys	Met Cys	Gln
	4775		4780			4785		
35	Gln Leu	Glu Arg	Gln Leu	Lys Ser	Val Lys	Glu Glu	Gln Ser	Lys
	4790		4795			4800		
	Val Asn	Glu Glu	Thr Leu	Pro Ala	Glu Glu	Lys Leu	Lys Met	Tyr
	4805		4810			4815		
40	His Ser	Leu Ala	Gly Ser	Leu Gln	Asp Ser	Gly Ile	Val Leu	Lys
	4820		4825			4830		
45	Arg Val	Thr Ile	His Leu	Glu Asp	Leu Ala	Pro His	Leu Asp	Pro
	4835		4840			4845		
50	Leu Ala	Tyr Glu	Lys Ala	Arg His	Gln Ile	Gln Ser	Trp Gln	Gly
	4850		4855			4860		
55	Glu Leu	Lys Leu	Leu Thr	Ser Ala	Ile Gly	Glu Thr	Val Thr	Glu
	4865		4870			4875		
60	Cys Glu	Ser Arg	Met Val	Gln Ser	Ile Asp	Phe Gln	Thr Glu	Met
	4880		4885			4890		

	Ser Arg	Ser Leu Asp Trp Leu	Arg Arg Val Lys Ala Glu Leu Ser
	4895	4900	4905
5	Gly Pro	Val Tyr Leu Asp Leu	Asn Leu Gln Asp Ile Gln Glu Glu
	4910	4915	4920
10	Ile Arg	Lys Ile Gln Ile His	Gln Glu Glu Val Gln Ser Ser Leu
	4925	4930	4935
15	Arg Ile	Met Asn Ala Leu Ser	His Lys Glu Lys Glu Lys Phe Thr
	4940	4945	4950
20	Lys Ala	Lys Glu Leu Ile Ser	Ala Asp Leu Glu His Ser Leu Ala
	4955	4960	4965
	Glu Leu	Ser Glu Leu Asp Gly	Asp Ile Gln Glu Ala Leu Arg Thr
	4970	4975	4980
25	Arg Gln	Ala Thr Leu Thr Glu	Ile Tyr Ser Gln Cys Gln Arg Tyr
	4985	4990	4995
30	Tyr Gln	Val Phe Gln Ala Ala	Asn Asp Trp Leu Glu Asp Ala Gln
	5000	5005	5010
35	Glu Leu	Leu Gln Leu Ala Gly	Asn Gly Leu Asp Val Glu Ser Ala
	5015	5020	5025
40	Glu Glu	Asn Leu Lys Ser His	Met Glu Phe Phe Ser Thr Glu Asp
	5030	5035	5040
	Gln Phe	His Ser Asn Leu Glu	Glu Leu His Ser Leu Val Ala Thr
	5045	5050	5055
45	Leu Asp	Pro Leu Ile Lys Pro	Thr Gly Lys Glu Asp Leu Glu Gln
	5060	5065	5070
50	Lys Val	Ala Ser Leu Glu Leu	Arg Ser Gln Arg Met Ser Arg Asp
	5075	5080	5085
55	Ser Gly	Ala Gln Val Asp Leu	Leu Gln Arg Cys Thr Ala Gln Trp
	5090	5095	5100
60	His Asp	Tyr Gln Lys Ala Arg	Glu Glu Val Ile Glu Leu Met Asn
	5105	5110	5115

	Asp Thr	Glu Lys	Lys Leu	Ser	Glu Phe	Ser Leu	Leu Lys	Thr Ser
	5120		5125		5130			
5	Ser Ser	His Glu	Ala Glu	Glu Lys	Leu Ser	Glu His	Lys Ala	Leu
	5135		5140		5145			
10	Val Ser	Val Val	Asn Ser	Phe	His Glu	Lys Ile	Val Ala	Leu Glu
	5150		5155		5160			
15	Glu Lys	Ala Ser	Gln Leu	Glu Lys	Thr Gly	Asn Asp	Ala Ser	Lys
	5165		5170		5175			
20	Ala Thr	Leu Ser	Arg Ser	Met Thr	Thr Thr	Val Trp	Gln Arg	Trp Thr
	5180		5185		5190			
25	Arg Leu	Arg Ala	Val Ala	Gln Asp	Gln Glu	Lys Ile	Leu Glu	Asp
	5195		5200		5205			
30	Ala Val	Asp Glu	Trp Thr	Gly Phe	Asn Asn	Lys Val	Lys Lys	Ala
	5210		5215		5220			
35	Thr Glu	Met Ile	Asp Gln	Leu Gln	Asp Lys	Leu Pro	Gly Ser	Ser
	5225		5230		5235			
40	Ala Glu	Lys Ala	Ser Lys	Ala Glu	Leu Leu	Thr Leu	Leu Glu	Tyr
	5240		5245		5250			
45	His Asp	Thr Phe	Val Leu	Glu Leu	Glu Gln	Gln Gln	Ser Ala	Leu
	5255		5260		5265			
50	Gly Met	Leu Arg	Gln Gln	Thr Leu	Ser Met	Leu Gln	Asp Gly	Ala
	5270		5275		5280			
55	Ala Pro	Thr Pro	Gly Glu	Glu Pro	Pro Pro	Leu Met	Gln Glu	Ile Thr
	5285		5290		5295			
60	Ala Met	Gln Asp	Arg Cys	Leu Asn	Met Gln	Glu Lys	Val Lys	Thr
	5300		5305		5310			
65	Asn Gly	Lys Leu	Val Lys	Gln Glu	Leu Lys	Asp Arg	Glu Met	Val
	5315		5320		5325			
70	Glu Thr	Gln Ile	Asn Ser	Val Lys	Cys Trp	Val Gln	Glu Thr	Lys
	5330		5335		5340			

	Glu Tyr	Leu Gly	Asn Pro	Thr	Ile Glu	Ile Asp	Ala	Gln Leu	Glu
	5345		5350		5355				
5	Glu Leu	Gln Ile	Leu Leu	Thr	Glu Ala	Thr Asn	His	Arg Gln	Asn
	5360		5365		5370				
10	Ile Glu	Lys Met	Ala Glu	Glu	Gln Lys	Glu Lys	Tyr	Leu Gly	Leu
	5375		5380		5385				
15	Tyr Thr	Ile Leu	Pro Ser	Glu	Leu Ser	Leu Gln	Leu	Ala Glu	Val
	5390		5395		5400				
20	Ala Leu	Asp Leu	Lys Ile	Arg	Asp Gln	Ile Gln	Asp	Lys Ile	Lys
	5405		5410		5415				
25	Glu Val	Glu Gln	Ser Lys	Ala	Thr Ser	Gln Glu	Leu	Ser Arg	Gln
	5420		5425		5430				
30	Ile Gln	Lys Leu	Ala Lys	Asp	Leu Thr	Thr Ile	Leu	Thr Lys	Leu
	5435		5440		5445				
35	Lys Ala	Lys Thr	Asp Asn	Val	Val Gln	Ala Lys	Thr	Asp Gln	Lys
	5450		5455		5460				
40	Val Leu	Gly Glu	Glu Leu	Asp	Gly Cys	Asn Ser	Lys	Leu Met	Glu
	5465		5470		5475				
45	Leu Asp	Ala Ala	Val Gln	Lys	Phe Leu	Glu Gln	Asn	Gly Gln	Leu
	5480		5485		5490				
50	Gly Lys	Pro Leu	Ala Lys	Lys	Ile Gly	Lys Leu	Thr	Glu Leu	His
	5495		5500		5505				
55	Gln Gln	Thr Ile	Arg Gln	Ala	Glu Asn	Arg Leu	Ser	Lys Leu	Asn
	5510		5515		5520				
60	Gln Ala	Ala Ser	His Leu	Glu	Glu Tyr	Asn Glu	Met	Leu Glu	Leu
	5525		5530		5535				
65	Ile Leu	Lys Trp	Ile Glu	Lys	Ala Lys	Val Leu	Ala	His Gly	Thr
	5540		5545		5550				
70	Ile Ala	Trp Asn	Ser Ala	Ser	Gln Leu	Arg Glu	Gln	Tyr Ile	Leu
	5555		5560		5565				

	His Gln	Thr Leu	Leu Glu	Glu Glu	Ser Lys	Glu Ile	Asp Ser	Glu Leu
	5570		5575		5580			
5	Glu Ala	Met Thr	Glu Lys	Leu Gln	Tyr Leu	Thr Ser	Val Tyr	Cys
	5585		5590		5595			
10	Thr Glu	Lys Met	Ser Gln	Gln Val	Ala Glu	Leu Gly	Arg Glu	Thr
	5600		5605		5610			
15	Glu Glu	Leu Arg	Gln Met	Ile Lys	Ile Arg	Leu Gln	Asn Leu	Gln
	5615		5620		5625			
20	Asp Ala	Ala Lys	Asp Met	Lys Lys	Phe Glu	Ala Glu	Leu Lys	Lys
	5630		5635		5640			
25	Leu Gln	Ala Ala	Leu Glu	Gln Ala	Gln Ala	Thr Leu	Thr Ser	Pro
	5645		5650		5655			
30	Glu Val	Gly Arg	Leu Ser	Leu Lys	Glu Gln	Leu Ser	His Arg	Gln
	5660		5665		5670			
35	His Leu	Leu Ser	Glu Met	Glu Ser	Leu Lys	Pro Lys	Val Gln	Ala
	5675		5680		5685			
40	Val Gln	Leu Cys	Gln Ser	Ala Leu	Arg Ile	Pro Glu	Asp Val	Val
	5690		5695		5700			
45	Ala Ser	Leu Pro	Leu Cys	His Ala	Ala Leu	Arg Leu	Gln Glu	Glu
	5705		5710		5715			
50	Ala Ser	Arg Leu	Gln His	Thr Ala	Ile Gln	Gln Cys	Asn Ile	Met
	5720		5725		5730			
55	Gln Glu	Ala Val	Val Gln	Tyr Glu	Gln Tyr	Glu Gln	Glu Met	Lys
	5735		5740		5745			
60	His Leu	Gln Gln	Leu Ile	Glu Gly	Ala His	Arg Glu	Ile Glu	Asp
	5750		5755		5760			
	Lys Pro	Val Ala	Thr Ser	Asn Ile	Gln Glu	Leu Gln	Ala Gln	Ile
	5765		5770		5775			
	Ser Arg	His Glu	Glu Leu	Ala Gln	Lys Ile	Lys Gly	Tyr Gln	Glu
	5780		5785		5790			

	Gln Ile	Ala Ser	Leu Asn	Ser	Lys Cys	Lys Met	Leu	Thr Met	Lys
	5795		5800		5805				
5	Ala Lys	His Ala	Thr Met	Leu	Leu Thr	Val Thr	Glu	Val Glu	Gly
	5810		5815		5820				
10	Leu Ala	Glu Gly	Thr Glu	Asp	Leu Asp	Gly Glu	Leu	Leu Pro	Thr
	5825		5830		5835				
15	Pro Ser	Ala His	Pro Ser	Val	Val Met	Met Thr	Ala	Gly Arg	Cys
	5840		5845		5850				
20	His Thr	Leu Leu	Ser Pro	Val	Thr Glu	Glu Ser	Gly	Glu Glu	Gly
	5855		5860		5865				
25	Thr Asn	Ser Glu	Ile Ser	Ser	Pro Pro	Ala Cys	Arg	Ser Pro	Ser
	5870		5875		5880				
30	Pro Val	Ala Asn	Thr Asp	Ala	Ser Val	Asn Gln	Asp	Ile Ala	Tyr
	5885		5890		5895				
35	Tyr Gln	Ala Leu	Ser Ala	Glu	Arg Leu	Gln Thr	Asp	Ala Ala	Lys
	5900		5905		5910				
40	Ile His	Pro Ser	Thr Ser	Ala	Ser Gln	Glu Phe	Tyr	Glu Pro	Gly
	5915		5920		5925				
45	Leu Glu	Pro Ser	Ala Thr	Ala	Lys Leu	Gly Asp	Leu	Gln Arg	Ser
	5930		5935		5940				
50	Trp Glu	Thr Leu	Lys Asn	Val	Ile Ser	Glu Lys	Gln	Arg Thr	Leu
	5945		5950		5955				
55	Tyr Glu	Ala Leu	Glu Arg	Gln	Gln Lys	Tyr Gln	Asp	Ser Leu	Gln
	5960		5965		5970				
60	Ser Ile	Ser Thr	Lys Met	Glu	Ala Ile	Glu Leu	Lys	Leu Ser	Glu
	5975		5980		5985				
65	Ser Pro	Glu Pro	Gly Arg	Ser	Pro Glu	Ser Gln	Met	Ala Glu	His
	5990		5995		6000				
70	Gln Ala	Leu Met	Asp Glu	Ile	Leu Met	Leu Gln	Asp	Glu Ile	Asn
	6005		6010		6015				

	Glu Leu	Gln Ser Ser Leu Ala	Glu Glu Leu Val Ser	Glu Ser Cys
	6020	6025	6030	
5	Glu Ala	Asp Pro Ala Glu Gln	Leu Ala Leu Gln Ser	Thr Leu Thr
	6035	6040	6045	
10	Val Leu	Ala Glu Arg Met Ser	Thr Ile Arg Met Lys	Ala Ser Gly
	6050	6055	6060	
15	Lys Arg	Gln Leu Leu Glu Glu	Lys Leu Asn Asp Gln	Leu Glu Glu
	6065	6070	6075	
	Gln Arg	Gln Glu Gln Ala Leu	Gln Arg Tyr Arg Cys	Glu Ala Asp
	6080	6085	6090	
20	Glu Leu	Asp Ser Trp Leu Leu	Ser Thr Lys Ala Thr	Leu Asp Thr
	6095	6100	6105	
25	Ala Leu	Ser Pro Pro Lys Glu	Pro Met Asp Met Glu	Ala Gln Leu
	6110	6115	6120	
30	Met Asp	Cys Gln Asn Met Leu	Val Glu Ile Glu Gln	Lys Val Val
	6125	6130	6135	
35	Ala Leu	Ser Glu Leu Ser Val	His Asn Glu Asn Leu	Leu Leu Glu
	6140	6145	6150	
	Gly Lys	Ala His Thr Lys Asp	Glu Ala Glu Gln Leu	Ala Gly Lys
	6155	6160	6165	
40	Leu Arg	Arg Leu Lys Gly Ser	Leu Leu Glu Leu Gln	Arg Ala Leu
	6170	6175	6180	
45	His Asp	Lys Gln Leu Asn Met	Gln Gly Thr Ala Gln	Glu Lys Glu
	6185	6190	6195	
50	Glu Ser	Asp Val Asp Leu Thr	Ala Thr Gln Ser Pro	Gly Val Gln
	6200	6205	6210	
55	Glu Trp	Leu Ala Gln Ala Arg	Thr Thr Trp Thr Gln	Gln Arg Gln
	6215	6220	6225	
	Ser Ser	Leu Gln Gln Gln Lys	Glu Leu Glu Gln Glu	Leu Ala Glu
	6230	6235	6240	
60				

	Gln Lys Ser Leu Leu Arg Ser Val Ala Ser Arg Gly Glu Glu Ile	
	6245 6250 6255	
5	Leu Ile Gln His Ser Ala Ala Glu Thr Ser Gly Asp Ala Gly Glu	
	6260 6265 6270	
10	Lys Pro Asp Val Leu Ser Gln Glu Leu Gly Met Glu Gly Glu Lys	
	6275 6280 6285	
15	Ser Ser Ala Glu Asp Gln Met Arg Met Lys Trp Glu Ser Leu His	
	6290 6295 6300	
20	Gln Glu Phe Ser Thr Lys Gln Lys Leu Leu Gln Asn Val Leu Glu	
	6305 6310 6315	
	Gln Glu Gln Glu Gln Val Leu Tyr Ser Arg Pro Asn Arg Leu Leu	
	6320 6325 6330	
25	Ser Gly Val Pro Leu Tyr Lys Gly Asp Val Pro Thr Gln Asp Lys	
	6335 6340 6345	
30	Ser Ala Val Thr Ser Leu Leu Asp Gly Leu Asn Gln Ala Phe Glu	
	6350 6355 6360	
35	Glu Val Ser Ser Gln Ser Gly Gly Ala Lys Arg Gln Ser Ile His	
	6365 6370 6375	
40	Leu Glu Gln Lys Leu Tyr Asp Gly Val Ser Ala Thr Ser Thr Trp	
	6380 6385 6390	
	Leu Asp Asp Val Glu Glu Arg Leu Phe Val Ala Thr Ala Leu Leu	
	6395 6400 6405	
45	Pro Glu Glu Thr Glu Thr Cys Leu Phe Asn Gln Glu Ile Leu Ala	
	6410 6415 6420	
50	Lys Asp Ile Lys Glu Met Ser Glu Glu Met Asp Lys Asn Lys Asn	
	6425 6430 6435	
55	Leu Phe Ser Gln Ala Phe Pro Glu Asn Gly Asp Asn Arg Asp Val	
	6440 6445 6450	
60	Ile Glu Asp Thr Leu Gly Cys Leu Leu Gly Arg Leu Ser Leu Leu	
	6455 6460 6465	

	Asp Ser Val Val Asn Gln Arg Cys His Gln Met Lys Glu Arg Leu
	6470 6475 6480
5	Gln Gln Ile Leu Asn Phe Gln Asn Asp Leu Lys Val Leu Phe Thr
	6485 6490 6495
10	Ser Leu Ala Asp Asn Lys Tyr Ile Ile Leu Gln Lys Leu Ala Asn
	6500 6505 6510
15	Val Phe Glu Gln Pro Val Ala Glu Gln Ile Glu Ala Ile Gln Gln
	6515 6520 6525
20	Ala Glu Asp Gly Leu Lys Glu Phe Asp Ala Gly Ile Ile Glu Leu
	6530 6535 6540
25	Lys Arg Arg Gly Asp Lys Leu Gln Val Glu Gln Pro Ser Met Gln
	6545 6550 6555
30	Glu Leu Ser Lys Leu Gln Asp Met Tyr Asp Glu Leu Met Met Ile
	6560 6565 6570
35	Ile Gly Ser Arg Arg Ser Gly Leu Asn Gln Asn Leu Thr Leu Lys
	6575 6580 6585
40	Ser Gln Tyr Glu Arg Ala Leu Gln Asp Leu Ala Asp Leu Leu Glu
	6590 6595 6600
45	Thr Gly Gln Glu Lys Met Ala Gly Asp Gln Lys Ile Ile Val Ser
	6605 6610 6615
50	Ser Lys Glu Glu Ile Gln Gln Leu Leu Asp Lys His Lys Glu Tyr
	6620 6625 6630
55	Phe Gln Gly Leu Glu Ser His Met Ile Leu Thr Glu Thr Leu Phe
	6635 6640 6645
60	Arg Lys Ile Ile Ser Phe Ala Val Gln Lys Glu Thr Gln Phe His
	6650 6655 6660
	Thr Glu Leu Met Ala Gln Ala Ser Ala Val Leu Lys Arg Ala His
	6665 6670 6675
	Lys Arg Gly Val Glu Leu Glu Tyr Ile Leu Glu Thr Trp Ser His
	6680 6685 6690

	Leu Asp	Glu Asp	Gln Gln	Glu	Leu Ser	Arg Gln	Leu	Glu Val	Val
	6695		6700		6705				
5	Glu Ser	Ser Ile	Pro Ser	Val	Gly Leu	Val Glu	Glu	Asn Glu	Asp
	6710		6715		6720				
10	Arg Leu	Ile Asp	Arg Ile	Thr	Leu Tyr	Gln His	Leu	Lys Ser	Ser
	6725		6730		6735				
15	Leu Asn	Glu Tyr	Gln Pro	Lys	Leu Tyr	Gln Val	Leu	Asp Asp	Gly
	6740		6745		6750				
20	Lys Arg	Leu Leu	Ile Ser	Ile	Ser Cys	Ser Asp	Leu	Glu Ser	Gln
	6755		6760		6765				
25	Leu Asn	Gln Leu	Gly Glu	Cys	Trp Leu	Ser Asn	Thr	Asn Lys	Met
	6770		6775		6780				
30	Ser Lys	Glu Leu	His Arg	Leu	Glu Thr	Ile Leu	Lys	His Trp	Thr
	6785		6790		6795				
35	Arg Tyr	Gln Ser	Glu Ser	Ala	Asp Leu	Ile His	Trp	Leu Gln	Ser
	6800		6805		6810				
40	Ala Lys	Asp Arg	Leu Glu	Phe	Trp Thr	Gln Gln	Ser	Val Thr	Val
	6815		6820		6825				
45	Pro Gln	Glu Leu	Glu Met	Val	Arg Asp	His Leu	Asn	Ala Phe	Leu
	6830		6835		6840				
50	Glu Phe	Ser Lys	Glu Val	Asp	Ala Gln	Ser Ser	Leu	Lys Ser	Ser
	6845		6850		6855				
55	Val Leu	Ser Thr	Gly Asn	Gln	Leu Leu	Arg Leu	Lys	Lys Val	Asp
	6860		6865		6870				
60	Thr Ala	Thr Leu	Arg Ser	Glu	Leu Ser	Arg Ile	Asp	Ser Gln	Trp
	6875		6880		6885				
65	Thr Asp	Leu Leu	Thr Asn	Ile	Pro Ala	Val Gln	Glu	Lys Leu	His
	6890		6895		6900				
70	Gln Leu	Gln Met	Asp Lys	Leu	Pro Ser	Arg His	Ala	Ile Ser	Glu
	6905		6910		6915				

	Val Met	Ser Trp	Ile Ser	Leu Met	Glu Asn	Val Ile	Gln Lys	Asp
	6920		6925		6930			
5	Glu Asp	Asn Ile	Lys Asn	Ser Ile	Gly Tyr	Lys Ala	Ile His	Glu
	6935		6940		6945			
10	Tyr Leu	Gln Lys	Tyr Lys	Gly Phe	Lys Ile	Asp Ile	Asn Cys	Lys
	6950		6955		6960			
15	Gln Leu	Thr Val	Asp Phe	Val Asn	Gln Ser	Val Leu	Gln Ile	Ser
	6965		6970		6975			
20	Ser Gln	Asp Val	Glu Ser	Lys Arg	Ser Asp	Lys Thr	Asp Phe	Ala
	6980		6985		6990			
25	Glu Gln	Leu Gly	Ala Met	Asn Lys	Ser Trp	Gln Ile	Leu Gln	Gly
	6995		7000		7005			
30	Leu Val	Thr Glu	Lys Ile	Gln Leu	Leu Glu	Gly Leu	Leu Glu	Ser
	7010		7015		7020			
35	Trp Ser	Glu Tyr	Glu Asn	Asn Val	Gln Cys	Leu Lys	Thr Trp	Phe
	7025		7030		7035			
40	Glu Thr	Gln Glu	Lys Arg	Leu Lys	Gln Gln	His Arg	Ile Gly	Asp
	7040		7045		7050			
45	Gln Ala	Ser Val	Gln Asn	Ala Leu	Lys Asp	Cys Gln	Asp Leu	Glu
	7055		7060		7065			
50	Asp Leu	Ile Lys	Ala Lys	Glu Lys	Glu Val	Glu Lys	Ile Glu	Gln
	7070		7075		7080			
55	Asn Gly	Leu Ala	Leu Ile	Gln Asn	Lys Lys	Glu Asp	Val Ser	Ser
	7085		7090		7095			
60	Ile Val	Met Ser	Thr Leu	Arg Glu	Leu Gly	Gln Thr	Trp Ala	Asn
	7100		7105		7110			
65	Leu Asp	His Met	Val Gly	Gln Leu	Lys Ile	Leu Leu	Lys Ser	Val
	7115		7120		7125			
70	Leu Asp	Gln Trp	Ser Ser	His Lys	Val Ala	Phe Asp	Lys Ile	Asn
	7130		7135		7140			

	Ser Tyr	Leu Met	Glu Ala	Arg Tyr	Ser Leu	Ser Arg	Phe Arg	Leu
	7145		7150		7155			
5	Leu Thr	Gly Ser	Leu Glu	Ala Val	Gln Val	Gln Val	Asp Asn	Leu
	7160		7165		7170			
10	Gln Asn	Leu Gln	Asp Asp	Leu Glu	Lys Gln	Glu Arg	Ser Leu	Gln
	7175		7180		7185			
15	Lys Phe	Gly Ser	Ile Thr	Asn Gln	Leu Leu	Lys Glu	Cys His	Pro
	7190		7195		7200			
20	Pro Val	Thr Glu	Thr Leu	Thr Asn	Thr Leu	Lys Glu	Val Asn	Met
	7205		7210		7215			
25	Arg Trp	Asn Asn	Leu Leu	Glu Glu	Ile Ala	Glu Gln	Leu Gln	Ser
	7220		7225		7230			
30	Ser Lys	Ala Leu	Leu Gln	Leu Trp	Gln Arg	Tyr Lys	Asp Tyr	Ser
	7235		7240		7245			
35	Lys Gln	Cys Ala	Ser Thr	Val Gln	Gln Gln	Gln Glu	Asp Arg	Thr Asn
	7250		7255		7260			
40	Glu Leu	Leu Lys	Ala Ala	Thr Asn	Lys Asp	Ile Ala	Asp Asp	Glu
	7265		7270		7275			
45	Val Ala	Thr Trp	Ile Gln	Asp Cys	Asn Asp	Leu Leu	Lys Gly	Leu
	7280		7285		7290			
50	Gly Thr	Val Lys	Asp Ser	Leu Phe	Phe Leu	His Glu	Leu Gly	Glu
	7295		7300		7305			
55	Gln Leu	Lys Gln	Gln Val	Asp Ala	Ser Ala	Ala Ser	Ala Ile	Gln
	7310		7315		7320			
60	Ser Asp	Gln Leu	Ser Leu	Ser Gln	His Leu	Cys Ala	Leu Glu	Gln
	7325		7330		7335			
65	Ala Leu	Cys Lys	Gln Gln	Thr Ser	Leu Gln	Ala Gly	Val Leu	Asp
	7340		7345		7350			
70	Tyr Glu	Thr Phe	Ala Lys	Ser Leu	Glu Ala	Leu Glu	Ala Trp	Ile
	7355		7360		7365			

	Val Glu	Ala Glu Glu Ile Leu	Gln Gly Gln Asp Pro	Ser His Ser
	7370	7375	7380	
5	Ser Asp	Leu Ser Thr Ile Gln	Glu Arg Met Glu Glu	Leu Lys Gly
	7385	7390	7395	
10	Gln Met	Leu Lys Phe Ser Ser	Met Ala Pro Asp Leu	Asp Arg Leu
	7400	7405	7410	
15	Asn Glu	Leu Gly Tyr Arg Leu	Pro Leu Asn Asp Lys	Glu Ile Lys
	7415	7420	7425	
20	Arg Met	Gln Asn Leu Asn Arg	His Trp Ser Leu Ile	Ser Ser Gln
	7430	7435	7440	
	Thr Thr	Glu Arg Phe Ser Lys	Leu Gln Ser Phe Leu	Leu Gln His
	7445	7450	7455	
25	Gln Thr	Phe Leu Glu Lys Cys	Glu Thr Trp Met Glu	Phe Leu Val
	7460	7465	7470	
30	Gln Thr	Glu Gln Lys Leu Ala	Val Glu Ile Ser Gly	Asn Tyr Gln
	7475	7480	7485	
35	His Leu	Leu Glu Gln Gln Arg	Ala His Glu Leu Phe	Gln Ala Glu
	7490	7495	7500	
40	Met Phe	Ser Arg Gln Gln Ile	Leu His Ser Ile Ile	Ile Asp Gly
	7505	7510	7515	
	Gln Arg	Leu Leu Glu Gln Gly	Gln Val Asp Asp Arg	Asp Glu Phe
	7520	7525	7530	
45	Asn Leu	Lys Leu Thr Leu Leu	Ser Asn Gln Trp Gln	Gly Val Ile
	7535	7540	7545	
50	Arg Arg	Ala Gln Gln Arg Arg	Gly Ile Ile Asp Ser	Gln Ile Arg
	7550	7555	7560	
55	Gln Trp	Gln Arg Tyr Arg Glu	Met Ala Glu Lys Leu	Arg Lys Trp
	7565	7570	7575	
60	Leu Val	Glu Val Ser Tyr Leu	Pro Met Ser Gly Leu	Gly Ser Val
	7580	7585	7590	

	Pro Ile	Pro Leu	Gln Gln	Ala Arg	Thr Leu	Phe Asp	Glu Val	Gln
	7595		7600		7605			
5	Phe Lys	Glu Lys	Val Phe	Leu Arg	Gln Gln	Gly Ser	Tyr Ile	Leu
	7610		7615		7620			
10	Thr Val	Glu Ala	Gly Lys	Gln Leu	Leu Leu	Ser Ala	Asp Ser	Gly
	7625		7630		7635			
15	Ala Glu	Ala Ala	Leu Gln	Ala Glu	Leu Ala	Glu Ile	Gln Glu	Lys
	7640		7645		7650			
	Trp Lys	Ser Ala	Ser Met	Arg Leu	Glu Glu	Gln Lys	Lys Lys	Leu
	7655		7660		7665			
20	Ala Phe	Leu Leu	Lys Asp	Trp Glu	Lys Cys	Glu Lys	Gly Ile	Ala
	7670		7675		7680			
25	Asp Ser	Leu Glu	Lys Leu	Arg Thr	Phe Lys	Lys Lys	Leu Ser	Gln
	7685		7690		7695			
30	Ser Leu	Pro Asp	His His	Glu Glu	Leu His	Ala Glu	Gln Met	Arg
	7700		7705		7710			
35	Cys Lys	Glu Leu	Glu Asn	Ala Val	Gly Ser	Trp Thr	Asp Asp	Leu
	7715		7720		7725			
	Thr Gln	Leu Ser	Leu Leu	Lys Asp	Thr Leu	Ser Ala	Tyr Ile	Ser
	7730		7735		7740			
40	Ala Asp	Asp Ile	Ser Ile	Leu Asn	Glu Arg	Val Glu	Leu Leu	Gln
	7745		7750		7755			
45	Arg Gln	Trp Glu	Glu Leu	Cys His	Gln Leu	Ser Leu	Arg Arg	Gln
	7760		7765		7770			
50	Gln Ile	Gly Glu	Arg Leu	Asn Glu	Trp Ala	Val Phe	Ser Glu	Lys
	7775		7780		7785			
55	Asn Lys	Glu Leu	Cys Glu	Trp Leu	Thr Gln	Met Glu	Ser Lys	Val
	7790		7795		7800			
	Ser Gln	Asn Gly	Asp Ile	Leu Ile	Glu Glu	Met Ile	Glu Lys	Leu
	7805		7810		7815			
60								

	Lys Lys Asp Tyr Gln Glu Glu Ile Ala Ile Ala Gln Glu Asn Lys
	7820 7825 7830
5	Ile Gln Leu Gln Gln Met Gly Glu Arg Leu Ala Lys Ala Ser His
	7835 7840 7845
10	Glu Ser Lys Ala Ser Glu Ile Glu Tyr Lys Leu Gly Lys Val Asn
	7850 7855 7860
15	Asp Arg Trp Gln His Leu Leu Asp Leu Ile Ala Ala Arg Val Lys
	7865 7870 7875
20	Lys Leu Lys Glu Thr Leu Val Ala Val Gln Gln Leu Asp Lys Asn
	7880 7885 7890
	Met Ser Ser Leu Arg Thr Trp Leu Ala His Ile Glu Ser Glu Leu
	7895 7900 7905
25	Ala Lys Pro Ile Val Tyr Asp Ser Cys Asn Ser Glu Glu Ile Gln
	7910 7915 7920
30	Arg Lys Leu Asn Glu Gln Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Glu Lys
	7925 7930 7935
35	His Ser Thr Gly Val Ala Ser Val Leu Asn Leu Cys Glu Val Leu
	7940 7945 7950
40	Leu His Asp Cys Asp Ala Cys Ala Thr Asp Ala Glu Cys Asp Ser
	7955 7960 7965
	Ile Gln Gln Ala Thr Arg Asn Leu Asp Arg Arg Trp Arg Asn Ile
	7970 7975 7980
45	Cys Ala Met Ser Met Glu Arg Arg Leu Lys Ile Glu Glu Thr Trp
	7985 7990 7995
50	Arg Leu Trp Gln Lys Phe Leu Asp Asp Tyr Ser Arg Phe Glu Asp
	8000 8005 8010
55	Trp Leu Lys Ser Ser Glu Arg Thr Ala Ala Phe Pro Ser Ser Ser
	8015 8020 8025
60	Gly Val Ile Tyr Thr Val Ala Lys Glu Glu Leu Lys Lys Phe Glu
	8030 8035 8040

	Ala Phe	Gln Arg	Gln Val	His	Glu Cys	Leu Thr	Gln	Leu Glu	Leu
	8045		8050		8055				
5	Ile Asn	Lys Gln	Tyr Arg	Arg	Leu Ala	Arg Glu	Asn	Arg Thr	Asp
	8060		8065		8070				
10	Ser Ala	Cys Ser	Leu Lys	Gln	Met Val	His Glu	Gly	Asn Gln	Arg
	8075		8080		8085				
15	Trp Asp	Asn Leu	Gln Lys	Arg	Val Thr	Ser Ile	Leu	Arg Arg	Leu
	8090		8095		8100				
20	Lys His	Phe Ile	Gly Gln	Arg	Glu Glu	Phe Glu	Thr	Ala Arg	Asp
	8105		8110		8115				
25	Ser Ile	Leu Val	Trp Leu	Thr	Glu Met	Asp Leu	Gln	Leu Thr	Asn
	8120		8125		8130				
30	Ile Glu	His Phe	Ser Glu	Cys	Asp Val	Gln Ala	Lys	Ile Lys	Gln
	8135		8140		8145				
35	Leu Lys	Ala Phe	Gln Gln	Glu	Ile Ser	Leu Asn	His	Asn Lys	Ile
	8150		8155		8160				
40	Glu Gln	Ile Ile	Ala Gln	Gly	Glu Gln	Leu Ile	Glu	Lys Ser	Glu
	8165		8170		8175				
45	Pro Leu	Asp Ala	Ala Ile	Ile	Glu Glu	Glu Leu	Asp	Glu Leu	Arg
	8180		8185		8190				
50	Arg Tyr	Cys Gln	Glu Val	Phe	Gly Arg	Val Glu	Arg	Tyr His	Lys
	8195		8200		8205				
55	Lys Leu	Ile Arg	Leu Pro	Leu	Pro Asp	Asp Glu	His	Asp Leu	Ser
	8210		8215		8220				
60	Asp Arg	Glu Leu	Glu Leu	Glu	Asp Ser	Ala Ala	Leu	Ser Asp	Leu
	8225		8230		8235				
65	His Trp	His Asp	Arg Ser	Ala	Asp Ser	Leu Leu	Ser	Pro Gln	Pro
	8240		8245		8250				
70	Ser Ser	Asn Leu	Ser Leu	Ser	Leu Ala	Gln Pro	Leu	Arg Ser	Glu
	8255		8260		8265				

	Arg Ser Gly Arg Asp Thr Pro Ala Ser Val Asp Ser Ile Pro Leu
	8270 8275 8280
5	Glu Trp Asp His Asp Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Leu Glu Ser Ala
	8285 8290 8295
10	Met Ser Arg Ala Leu Pro Ser Glu Asp Glu Glu Gly Gln Asp Asp
	8300 8305 8310
15	Lys Asp Phe Tyr Leu Arg Gly Ala Val Gly Leu Ser Gly Asp His
	8315 8320 8325
20	Ser Ala Leu Glu Ser Gln Ile Arg Gln Leu Gly Lys Ala Leu Asp
	8330 8335 8340
	Asp Ser Arg Phe Gln Ile Gln Gln Thr Glu Asn Ile Ile Arg Ser
	8345 8350 8355
25	Lys Thr Pro Thr Gly Pro Glu Leu Asp Thr Ser Tyr Lys Gly Tyr
	8360 8365 8370
30	Met Lys Leu Leu Gly Glu Cys Ser Ser Ser Ile Asp Ser Val Lys
	8375 8380 8385
35	Arg Leu Glu His Lys Leu Lys Glu Glu Glu Glu Ser Leu Pro Gly
	8390 8395 8400
40	Phe Val Asn Leu His Ser Thr Glu Thr Gln Thr Ala Gly Val Ile
	8405 8410 8415
	Asp Arg Trp Glu Leu Leu Gln Ala Gln Ala Leu Ser Lys Glu Leu
	8420 8425 8430
45	Arg Met Lys Gln Asn Leu Gln Lys Trp Gln Gln Phe Asn Ser Asp
	8435 8440 8445
50	Leu Asn Ser Ile Trp Ala Trp Leu Gly Asp Thr Glu Glu Glu Leu
	8450 8455 8460
55	Glu Gln Leu Gln Arg Leu Glu Leu Ser Thr Asp Ile Gln Thr Ile
	8465 8470 8475
60	Glu Leu Gln Ile Lys Lys Leu Lys Glu Leu Gln Lys Ala Val Asp
	8480 8485 8490

	His Arg	Lys Ala Ile Ile Leu	Ser Ile Asn Leu Cys	Ser Pro Glu
	8495	8500	8505	
5	Phe Thr	Gln Ala Asp Ser Lys	Glu Ser Arg Asp Leu	Gln Asp Arg
	8510	8515	8520	
10	Leu Ser	Gln Met Asn Gly Arg	Trp Asp Arg Val Cys	Ser Leu Leu
	8525	8530	8535	
15	Glu Glu	Trp Arg Gly Leu Leu	Gln Asp Ala Leu Met	Gln Cys Gln
	8540	8545	8550	
	Gly Phe	His Glu Met Ser His	Gly Leu Leu Leu Met	Leu Glu Asn
	8555	8560	8565	
20	Ile Asp	Arg Arg Lys Asn Glu	Ile Val Pro Ile Asp	Ser Asn Leu
	8570	8575	8580	
25	Asp Ala	Glu Ile Leu Gln Asp	His His Lys Gln Leu	Met Gln Ile
	8585	8590	8595	
30	Lys His	Glu Leu Leu Glu Ser	Gln Leu Arg Val Ala	Ser Leu Gln
	8600	8605	8610	
35	Asp Met	Ser Cys Gln Leu Leu	Val Asn Ala Glu Gly	Thr Asp Cys
	8615	8620	8625	
	Leu Glu	Ala Lys Glu Lys Val	His Val Ile Gly Asn	Arg Leu Lys
	8630	8635	8640	
40	Leu Leu	Leu Lys Glu Val Ser	Arg His Ile Lys Glu	Leu Glu Lys
	8645	8650	8655	
45	Leu Leu	Asp Val Ser Ser Ser	Gln Gln Asp Leu Ser	Ser Trp Ser
	8660	8665	8670	
50	Ser Ala	Asp Glu Leu Asp Thr	Ser Gly Ser Val Ser	Pro Thr Ser
	8675	8680	8685	
55	Gly Arg	Ser Thr Pro Asn Arg	Gln Lys Thr Pro Arg	Gly Lys Cys
	8690	8695	8700	
	Ser Leu	Ser Gln Pro Gly Pro	Ser Val Ser Ser Pro	His Ser Arg
	8705	8710	8715	
60				

Ser Thr Lys Gly Gly Ser Asp Ser Ser Leu Ser Glu Pro Gly Pro
8720 8725 8730

5 Gly Arg Ser Gly Arg Gly Phe Leu Phe Arg Val Leu Arg Ala Ala
8735 8740 8745

10 Leu Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Ala Cys
8750 8755 8760

15 Leu Val Pro Met Ser Glu Glu Asp Tyr Ser Cys Ala Leu Ser Asn
8765 8770 8775

20 Asn Phe Ala Arg Ser Phe His Pro Met Leu Arg Tyr Thr Asn Gly
8780 8785 8790

Pro Pro Pro Leu
8795

25 <210> 23
<211> 431
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

30 <400> 23

Met Arg Arg Leu Arg Arg Leu Ala His Leu Val Leu Phe Cys Pro Phe
5 10 15

35 Ser Lys Arg Leu Gln Gly Arg Leu Pro Gly Leu Arg Val Arg Cys Ile
20 25 30

40 Phe Leu Ala Trp Leu Gly Val Phe Ala Gly Ser Trp Leu Val Tyr Val
35 40 45

45 His Tyr Ser Ser Tyr Ser Glu Arg Cys Arg Gly His Val Cys Gln Val
50 55 60

50 Val Ile Cys Asp Gln Tyr Arg Lys Gly Ile Ile Ser Gly Ser Val Cys
65 70 75 80

Gln Asp Leu Cys Glu Leu His Met Val Glu Trp Arg Thr Cys Leu Ser
85 90 95

55 Val Ala Pro Gly Gln Gln Val Tyr Ser Gly Leu Trp Arg Asp Lys Asp
100 105 110

60

	Val Thr Ile Lys Cys Gly Ile Glu Glu Thr Leu Asp Ser Lys Ala Arg
	115 120 125
5	Ser Asp Ala Ala Pro Arg Arg Glu Leu Val Leu Phe Asp Lys Pro Thr
	130 135 140
10	Arg Gly Thr Ser Ile Lys Glu Phe Arg Glu Met Thr Leu Ser Phe Leu
	145 150 155 160
15	Lys Ala Asn Leu Gly Asp Leu Pro Ser Leu Pro Ala Leu Val Gly Gln
	165 170 175
20	Val Leu Leu Met Ala Asp Phe Asn Lys Asp Asn Arg Val Ser Leu Ala
	180 185 190
25	Glu Ala Lys Ser Val Trp Ala Leu Leu Gln Arg Asn Glu Phe Leu Leu
	195 200 205
30	Leu Leu Ser Leu Gln Glu Lys Glu His Ala Ser Arg Leu Leu Gly Tyr
	210 215 220
35	Cys Gly Asp Leu Tyr Leu Thr Glu Gly Val Pro His Gly Ala Trp His
	225 230 235 240
40	Ala Ala Ala Leu Pro Pro Leu Leu Arg Pro Leu Leu Pro Pro Ala Leu
	245 250 255
45	Gln Gly Ala Leu Gln Gln Trp Leu Gly Pro Ala Trp Pro Trp Arg Ala
	260 265 270
50	Lys Ile Ala Ile Gly Leu Leu Glu Phe Val Glu Glu Leu Phe His Gly
	275 280 285
55	Ser Tyr Gly Thr Phe Tyr Met Cys Glu Thr Thr Leu Ala Asn Val Gly
	290 295 300
60	Tyr Thr Ala Thr Tyr Asp Phe Lys Met Ala Asp Leu Gln Gln Val Ala
	305 310 315 320
65	Pro Glu Ala Thr Val Arg Arg Phe Leu Gln Gly Arg Arg Cys Glu His
	325 330 335
70	Ser Thr Asp Cys Thr Tyr Gly Arg Asp Cys Arg Ala Pro Cys Asp Arg
	340 345 350

Leu Met Arg Gln Cys Lys Gly Asp Leu Ile Gln Pro Asn Leu Ala Lys
 355 360 365

 5 Val Cys Ala Leu Leu Arg Gly Tyr Leu Leu Pro Gly Ala Pro Ala Asp
 370 375 380

 10 Leu Arg Glu Glu Leu Gly Thr Gln Leu Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ser
 385 390 395 400

 Gly Leu Ala Ser Gln Val Glu Ala His His Ser Leu Val Leu Ser His
 405 410 415
 15

 Leu Lys Thr Leu Leu Trp Lys Lys Ile Ser Asn Thr Lys Tyr Ser
 420 425 430
 20
 <210> 24
 <211> 441
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 24

 Met Gly Gly Pro Arg Ala Trp Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Leu Leu
 5 10 15
 30

 Pro Gly Gly Gly Ala Ala Trp Ser Ile Gly Ala Ala Pro Phe Ser Gly
 20 25 30
 35
 Arg Arg Asn Trp Cys Ser Tyr Val Val Thr Arg Thr Ile Ser Cys His
 35 40 45

 40 Val Gln Asn Gly Thr Tyr Leu Gln Arg Val Leu Gln Asn Cys Pro Trp
 50 55 60

 Pro Met Ser Cys Pro Gly Ser Ser Tyr Arg Thr Val Val Arg Pro Thr
 45 65 70 75 80

 Tyr Lys Val Met Tyr Lys Ile Val Thr Ala Arg Glu Trp Arg Cys Cys
 85 90 95
 50

 Pro Gly His Ser Gly Val Ser Cys Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Leu
 100 105 110
 55
 Glu Pro Met Trp Ser Gly Ser Thr Met Arg Arg Met Ala Leu Arg Pro
 115 120 125
 60

	Thr Ala Phe Ser Gly Cys Leu Asn Cys Ser Lys Val Ser Glu Leu Thr
	130 135 140
5	Glu Arg Leu Lys Val Leu Glu Ala Lys Met Thr Met Leu Thr Val Ile
	145 150 155 160
10	Glu Gln Pro Val Pro Pro Thr Pro Ala Thr Pro Glu Asp Pro Ala Pro
	165 170 175
15	Leu Trp Gly Pro Pro Pro Ala Gln Gly Ser Pro Gly Asp Gly Gly Leu
	180 185 190
20	Gln Asp Gln Val Gly Ala Trp Gly Leu Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys
	195 200 205
25	Gly Asp Ala Gly Ser Arg Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Pro Pro Gly
	210 215 220
30	Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Ala Val Gly Thr
	225 230 235 240
35	Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro
	245 250 255
40	Gly Pro Pro Ala Pro Val Gly Pro Pro His Ala Arg Ile Ser Gln His
	260 265 270
45	Gly Asp Pro Leu Leu Ser Asn Thr Phe Thr Glu Thr Asn Asn His Trp
	275 280 285
50	Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro
	290 295 300
55	Pro Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Val Pro Gly Ser Pro Gly His Ile
	305 310 315 320
60	Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Ile Ser Gly His Pro Gly
	325 330 335
65	Glu Lys Gly Glu Arg Gly Leu Arg Gly Glu Pro Gly Pro Gln Gly Ser
	340 345 350
70	Ala Gly Gln Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Glu Lys
	355 360 365

Ser His Trp Gly Glu Gly Leu His Gln Leu Arg Glu Ala Leu Lys Ile
370 375 380

5 Leu Ala Glu Arg Val Leu Ile Leu Glu Thr Met Ile Gly Leu Tyr Glu
385 390 395 400

10 Pro Glu Leu Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Gly Thr Gly Thr Pro Ser
405 410 415

15 Leu Leu Arg Gly Lys Arg Gly Gly His Ala Thr Asn Tyr Arg Ile Val
420 425 430

Ala Pro Arg Ser Arg Asp Glu Arg Gly
435 440

20
<210> 25
<211> 409
<212> Білок
<213> Homo sapiens

25
<400> 25

Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala Glu
5 10 15

30

Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln Pro
20 25 30

35

Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser Pro
35 40 45

40

Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Pro
50 55 60

45

Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg Val
65 70 75 80

50

Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser Pro
85 90 95

Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly Ala
100 105 110

55

Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp Val
115 120 125

60

	Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser Pro
	130 135 140
5	Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro Ala
	145 150 155 160
10	Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala Pro
	165 170 175
15	Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala Arg
	180 185 190
	Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu Gly
	195 200 205
20	Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu Leu
	210 215 220
25	Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu Asp
	225 230 235 240
30	Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro Met
	245 250 255
35	Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu Leu
	260 265 270
	Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly Ala
	275 280 285
40	Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His Cys
	290 295 300
45	Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala Phe
	305 310 315 320
50	Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln Asp
	325 330 335
55	Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala Trp
	340 345 350
60	Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro Pro
	355 360 365

Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys Gly
370 375 380

5 Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro Arg
385 390 395 400

10 Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln
405

15 <210> 26
<211> 904
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

<400> 26

20 Met Glu Trp Gly Ser Glu Ser Ala Ala Val Arg Arg His Arg Val Gly
5 10 15

25 Val Glu Arg Arg Glu Gly Ala Ala Ala Ala Pro Pro Pro Glu Arg Glu
20 25 30

30 Ala Arg Ala Gln Glu Pro Leu Val Asp Gly Cys Ser Gly Gly Gly Arg
35 40 45

Thr Arg Lys Arg Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Arg Gly Ala
50 55 60

35 Gly Thr Gly Leu Ser Glu Val Arg Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Tyr
65 70 75 80

40 Leu Ile Ala Leu Arg Thr Leu Val Gln Leu Ser Leu Gln Gln Leu Val
85 90 95

45 Leu Arg Gly Ala Ala Gly His Arg Gly Glu Phe Asp Ala Leu Gln Ala
100 105 110

50 Arg Asp Tyr Leu Glu His Ile Thr Ser Ile Gly Pro Arg Thr Thr Gly
115 120 125

Ser Pro Glu Asn Glu Ile Leu Thr Val His Tyr Leu Leu Glu Gln Ile
130 135 140

55 Lys Leu Ile Glu Val Gln Ser Asn Ser Leu His Lys Ile Ser Val Asp
145 150 155 160

60

	Val Gln Arg Pro Thr Gly Ser Phe Ser Ile Asp Phe Leu Gly Gly Phe
	165 170 175
5	Thr Ser Tyr Tyr Asp Asn Ile Thr Asn Val Val Val Lys Leu Glu Pro
	180 185 190
10	Arg Asp Gly Ala Gln His Ala Val Leu Ala Asn Cys His Phe Asp Ser
	195 200 205
15	Val Ala Asn Ser Pro Gly Ala Ser Asp Asp Ala Val Ser Cys Ser Val
	210 215 220
20	Met Leu Glu Val Leu Arg Val Leu Ser Thr Ser Ser Glu Ala Leu His
	225 230 235 240
25	His Ala Val Ile Phe Leu Phe Asn Gly Ala Glu Glu Asn Val Leu Gln
	245 250 255
30	Ala Ser His Gly Phe Ile Thr Gln His Pro Trp Ala Ser Leu Ile Arg
	260 265 270
35	Ala Phe Ile Asn Leu Glu Ala Ala Gly Val Gly Gly Lys Glu Leu Val
	275 280 285
40	Phe Gln Thr Gly Pro Glu Asn Pro Trp Leu Val Gln Ala Tyr Val Ser
	290 295 300
45	Ala Ala Lys His Pro Phe Ala Ser Val Val Ala Gln Glu Val Phe Gln
	305 310 315 320
50	Ser Gly Ile Ile Pro Ser Asp Thr Asp Phe Arg Ile Tyr Arg Asp Phe
	325 330 335
55	Gly Asn Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ala Phe Ile Glu Asn Gly Tyr Ile
	340 345 350
60	Tyr His Thr Lys Tyr Asp Thr Ala Asp Arg Ile Leu Thr Asp Ser Ile
	355 360 365
	Gln Arg Ala Gly Asp Asn Ile Leu Ala Val Leu Lys His Leu Ala Thr
	370 375 380
	Ser Asp Met Leu Ala Ala Ala Ser Lys Tyr Arg His Gly Asn Met Val
	385 390 395 400

Phe Phe Asp Val Leu Gly Leu Phe Val Ile Ala Tyr Pro Ser Arg Ile
 405 410 415

 5 Gly Ser Ile Ile Asn Tyr Met Val Val Met Gly Val Val Leu Tyr Leu
 420 425 430

 Gly Lys Lys Phe Leu Gln Pro Lys His Lys Thr Gly Asn Tyr Lys Lys
 10 435 440 445

 Asp Phe Leu Cys Gly Leu Gly Ile Thr Leu Ile Ser Trp Phe Thr Ser
 15 450 455 460

 Leu Val Thr Val Leu Ile Ile Ala Val Phe Ile Ser Leu Ile Gly Gln
 465 470 475 480

 20 Ser Leu Ser Trp Tyr Asn His Phe Tyr Val Ser Val Cys Leu Tyr Gly
 485 490 495

 25 Thr Ala Thr Val Ala Lys Ile Ile Leu Ile His Thr Leu Ala Lys Arg
 500 505 510

 Phe Tyr Tyr Met Asn Ala Ser Ala Gln Tyr Leu Gly Glu Val Phe Phe
 30 515 520 525

 Asp Ile Ser Leu Phe Val His Cys Cys Phe Leu Val Thr Leu Thr Tyr
 35 530 535 540

 Gln Gly Leu Cys Ser Ala Phe Ile Ser Ala Val Trp Val Ala Phe Pro
 545 550 555 560

 40 Leu Leu Thr Lys Leu Cys Val His Lys Asp Phe Lys Gln His Gly Ala
 565 570 575

 45 Gln Gly Lys Phe Ile Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Met Phe Ile Pro Tyr
 580 585 590

 Leu Tyr Ala Leu Tyr Leu Ile Trp Ala Val Phe Glu Met Phe Thr Pro
 50 595 600 605

 Ile Leu Gly Arg Ser Gly Ser Glu Ile Pro Pro Asp Val Val Leu Ala
 55 610 615 620

 Ser Ile Leu Ala Gly Cys Thr Met Ile Leu Ser Ser Tyr Phe Ile Asn
 625 630 635 640

 60

	Phe Ile Tyr Leu Ala Lys Ser Thr Lys Lys Thr Met Leu Thr Leu Thr
	645 650 655
5	Leu Val Cys Ala Ile Thr Phe Leu Leu Val Cys Ser Gly Thr Phe Phe
	660 665 670
10	Pro Tyr Ser Ser Asn Pro Ala Asn Pro Lys Pro Lys Arg Val Phe Leu
	675 680 685
15	Gln His Met Thr Arg Thr Phe His Asp Leu Glu Gly Asn Ala Val Lys
	690 695 700
20	Arg Asp Ser Gly Ile Trp Ile Asn Gly Phe Asp Tyr Thr Gly Ile Ser
	705 710 715 720
25	His Ile Thr Pro His Ile Pro Glu Ile Asn Asp Ser Ile Arg Ala His
	725 730 735
30	Cys Glu Glu Asn Ala Pro Leu Cys Gly Phe Pro Trp Tyr Leu Pro Val
	740 745 750
35	His Phe Leu Ile Arg Lys Asn Trp Tyr Leu Pro Ala Pro Glu Val Ser
	755 760 765
40	Pro Arg Asn Pro Pro His Phe Arg Leu Ile Ser Lys Glu Gln Thr Pro
	770 775 780
45	Trp Asp Ser Ile Lys Leu Thr Phe Glu Ala Thr Gly Pro Ser His Met
	785 790 795 800
50	Ser Phe Tyr Val Arg Ala His Lys Gly Ser Thr Leu Ser Gln Trp Ser
	805 810 815
55	Leu Gly Asn Gly Thr Pro Val Thr Ser Lys Gly Gly Asp Tyr Phe Val
	820 825 830
60	Phe Tyr Ser His Gly Leu Gln Ala Ser Ala Trp Gln Phe Trp Ile Glu
	835 840 845
65	Val Gln Val Ser Glu Glu His Pro Glu Gly Met Val Thr Val Ala Ile
	850 855 860
70	Ala Ala His Tyr Leu Ser Gly Glu Asp Lys Arg Ser Pro Gln Leu Asp
	865 870 875 880

Ala Leu Lys Glu Lys Phe Pro Asp Trp Thr Phe Pro Ser Ala Trp Val
885 890 895

5 Cys Thr Tyr Asp Leu Phe Val Phe
900

10 <210> 27
<211> 202
<212> Білок
<213> Homo sapiens

15 <400> 27
Met Glu Arg Gly Ala Gly Ala Lys Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu
5 10 15

20 Arg Ala Thr Gly Phe Thr Cys Ala Gln Thr Asp Gly Arg Asn Gly Tyr
20 25 30

25 Thr Ala Val Ile Glu Val Thr Ser Gly Gly Pro Trp Gly Asp Trp Ala
35 40 45

30 Trp Pro Glu Met Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ala Ser Gly Phe Ser Leu
50 55 60

Lys Val Glu Pro Pro Gln Gly Ile Pro Gly Asp Asp Thr Ala Leu Asn
65 70 75 80

35 Gly Ile Arg Leu His Cys Ala Arg Gly Asn Val Leu Gly Asn Thr His
85 90 95

40 Val Val Glu Ser Gln Ser Gly Ser Trp Gly Glu Trp Ser Glu Pro Leu
100 105 110

45 Trp Cys Arg Gly Gly Ala Tyr Leu Val Ala Phe Ser Leu Arg Val Glu
115 120 125

50 Ala Pro Thr Thr Leu Gly Asp Asn Thr Ala Ala Asn Asn Val Arg Phe
130 135 140

Arg Cys Ser Asp Gly Glu Glu Leu Gln Gly Pro Gly Leu Ser Trp Gly
145 150 155 160

55 Asp Phe Gly Asp Trp Ser Asp His Cys Pro Lys Gly Ala Cys Gly Leu
165 170 175

60

Gln Thr Lys Ile Gln Gly Pro Arg Gly Leu Gly Asp Asp Thr Ala Leu
180 185 190

5 Asn Asp Ala Arg Leu Phe Cys Cys Arg Ser
195 200

10 <210> 28
<211> 147
<212> Білок
<213> Homo sapiens

15 <400> 28
Met Gly Phe Ile Phe Ser Lys Ser Met Asn Glu Ser Met Lys Asn Gln
5 10 15

20 Lys Glu Phe Met Leu Met Asn Ala Arg Leu Gln Leu Glu Arg Gln Leu
20 25 30

25 Ile Met Gln Ser Glu Met Arg Glu Arg Gln Met Ala Met Gln Ile Ala
35 40 45

30 Trp Ser Arg Glu Phe Leu Lys Tyr Phe Gly Thr Phe Phe Gly Leu Ala
50 55 60

Ala Ile Ser Leu Thr Ala Gly Ala Ile Lys Lys Lys Lys Pro Ala Phe
65 70 75 80

35 Leu Val Pro Ile Val Pro Leu Ser Phe Ile Leu Thr Tyr Gln Tyr Asp
85 90 95

40 Leu Gly Tyr Gly Thr Leu Leu Glu Arg Met Lys Gly Glu Ala Glu Asp
100 105 110

45 Ile Leu Glu Thr Glu Lys Ser Lys Leu Gln Leu Pro Arg Gly Met Ile
115 120 125

50 Thr Phe Glu Ser Ile Glu Lys Ala Arg Lys Glu Gln Ser Arg Phe Phe
130 135 140

Ile Asp Lys
145

55 <210> 29
<211> 758
<212> Білок
<213> Homo sapiens

60

<400> 29

	Met Arg Lys Gln Gly Val Ser Ser Lys Arg Leu Gln Ser Ser Gly Arg
	5 10 15
5	
	Ser Gln Ser Lys Gly Arg Arg Gly Ala Ser Leu Ala Arg Glu Pro Glu
	20 25 30
10	
	Val Glu Glu Glu Met Glu Lys Ser Ala Leu Gly Gly Gly Lys Leu Pro
	35 40 45
15	
	Arg Gly Ser Trp Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ile Gln Ser Leu Lys Glu
	50 55 60
20	
	Arg Lys Gly Leu Glu Leu Glu Val Val Ala Lys Thr Phe Leu Leu Gly
	65 70 75 80
25	
	Pro Phe Gln Phe Val Arg Asn Ser Leu Ala Gln Leu Arg Glu Lys Val
	85 90 95
30	
	Gln Glu Leu Gln Ala Arg Arg Phe Ser Ser Arg Thr Thr Leu Gly Ile
	100 105 110
35	
	Ala Val Phe Val Ala Ile Leu His Trp Leu His Leu Val Thr Leu Phe
	115 120 125
40	
	Glu Asn Asp Arg His Phe Ser His Leu Ser Ser Leu Glu Arg Glu Met
	130 135 140
45	
	Thr Phe Arg Thr Glu Met Gly Leu Tyr Tyr Ser Tyr Phe Lys Thr Ile
	145 150 155 160
50	
	Ile Glu Ala Pro Ser Phe Leu Glu Gly Leu Trp Met Ile Met Asn Asp
	165 170 175
55	
	Arg Leu Thr Glu Tyr Pro Leu Ile Ile Asn Ala Ile Lys Arg Phe His
	180 185 190
60	
	Leu Tyr Pro Glu Val Ile Ile Ala Ser Trp Tyr Cys Thr Phe Met Gly
	195 200 205
65	
	Ile Met Asn Leu Phe Gly Leu Glu Thr Lys Thr Cys Trp Asn Val Thr
	210 215 220
70	
	Arg Ile Glu Pro Leu Asn Glu Val Gln Ser Cys Glu Gly Leu Gly Asp
	225 230 235 240

5 Pro Ala Cys Phe Tyr Val Gly Val Ile Phe Ile Leu Asn Gly Leu Met
 245 250 255

 10 Met Gly Leu Phe Phe Met Tyr Gly Ala Tyr Leu Ser Gly Thr Gln Leu
 260 265 270

 15 Gly Gly Leu Ile Thr Val Leu Cys Phe Phe Phe Asn His Gly Glu Ala
 275 280 285

 20 Thr Arg Val Met Trp Thr Pro Pro Leu Arg Glu Ser Phe Ser Tyr Pro
 290 295 300

 25 Phe Leu Val Leu Gln Met Cys Ile Leu Thr Leu Ile Leu Arg Thr Ser
 305 310 315 320

 30 Ser Asn Asp Arg Arg Pro Phe Ile Ala Leu Cys Leu Ser Asn Val Ala
 325 330 335

 35 Phe Met Leu Pro Trp Gln Phe Ala Gln Phe Ile Leu Phe Thr Gln Ile
 340 345 350

 40 Ala Ser Leu Phe Pro Met Tyr Val Val Gly Tyr Ile Glu Pro Ser Lys
 355 360 365

 45 Phe Gln Lys Ile Ile Tyr Met Asn Met Ile Ser Val Thr Leu Ser Phe
 370 375 380

 50 Ile Leu Met Phe Gly Asn Ser Met Tyr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
 385 390 395 400

 55 Ser Leu Leu Met Thr Trp Ala Ile Ile Leu Lys Arg Asn Glu Ile Gln
 405 410 415

 60 Lys Leu Gly Val Ser Lys Leu Asn Phe Trp Leu Ile Gln Gly Ser Ala
 420 425 430

 65 Trp Trp Cys Gly Thr Ile Ile Leu Lys Phe Leu Thr Ser Lys Ile Leu
 435 440 445

 70 Gly Val Ser Asp His Ile Arg Leu Ser Asp Leu Ile Ala Ala Arg Ile
 450 455 460

 75 Leu Arg Tyr Thr Asp Phe Asp Thr Leu Ile Tyr Thr Cys Ala Pro Glu
 465 470 475 480

5 Phe Asp Phe Met Glu Lys Ala Thr Pro Leu Arg Tyr Thr Lys Thr Leu
 485 490 495
 Leu Leu Pro Val Val Met Val Ile Thr Cys Phe Ile Phe Lys Lys Thr
 500 505 510
 10 Val Arg Asp Ile Ser Tyr Val Leu Ala Thr Asn Ile Tyr Leu Arg Lys
 515 520 525
 15 Gln Leu Leu Glu His Ser Glu Leu Ala Phe His Thr Leu Gln Leu Leu
 530 535 540
 20 Val Phe Thr Ala Leu Ala Ile Leu Ile Met Arg Leu Lys Met Phe Leu
 545 550 555 560
 25 Thr Pro His Met Cys Val Met Ala Ser Leu Ile Cys Ser Arg Gln Leu
 565 570 575
 Phe Gly Trp Leu Phe Arg Arg Val Arg Phe Glu Lys Val Ile Phe Gly
 580 585 590
 30 Ile Leu Thr Val Met Ser Ile Gln Gly Tyr Ala Asn Leu Arg Asn Gln
 595 600 605
 35 Trp Ser Ile Ile Gly Glu Phe Asn Asn Leu Pro Gln Glu Glu Leu Leu
 610 615 620
 40 Gln Trp Ile Lys Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Ala Val Phe Ala Gly Ala
 625 630 635 640
 45 Met Pro Thr Met Ala Ser Ile Lys Leu Ser Thr Leu His Pro Ile Val
 645 650 655
 Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ala Asp Leu Arg Ala Arg Thr Lys Ile
 660 665 670
 50 Val Tyr Ser Thr Tyr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Glu Val Arg Asp Lys
 675 680 685
 55 Leu Leu Glu Leu His Val Asn Tyr Tyr Val Leu Glu Glu Ala Trp Cys
 690 695 700
 60 Val Val Arg Thr Lys Pro Gly Cys Ser Met Leu Glu Ile Trp Asp Val
 705 710 715 720

5 Glu Asp Pro Ser Asn Ala Ala Asn Pro Pro Leu Cys Ser Val Leu Leu
 725 730 735

 10 Glu Asp Ala Arg Pro Tyr Phe Thr Thr Val Phe Gln Asn Ser Val Tyr
 740 745 750

 Arg Val Leu Lys Val Asn
 755

 15 <210> 30
 <211> 316
 <212> Бинок
 <213> Homo sapiens

 20 <400> 30

 Met Ala Ser Ala Asp Glu Leu Thr Phe His Glu Phe Glu Glu Ala Thr
 5 10 15

 25 Asn Leu Leu Ala Asp Thr Pro Asp Ala Ala Thr Thr Ser Arg Ser Asp
 20 25 30

 30 Gln Leu Thr Pro Gln Gly His Val Ala Val Ala Val Gly Ser Gly Gly
 35 40 45

 Ser Tyr Gly Ala Glu Asp Glu Val Glu Glu Glu Ser Asp Lys Ala Ala
 35 50 55 60

 Leu Leu Gln Glu Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gly Phe Trp Thr Phe
 65 70 75 80
 40
 Ser Tyr Tyr Gln Ser Phe Phe Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Asp
 85 90 95

 45 Arg Ile Lys Gly Ser Leu Leu Pro Arg Pro Gly His Asn Phe Val Arg
 100 105 110

 50 His His Leu Arg Asn Arg Pro Asp Leu Tyr Gly Pro Phe Trp Ile Cys
 115 120 125

 Ala Thr Leu Ala Phe Val Leu Ala Val Thr Gly Asn Leu Thr Leu Val
 55 130 135 140

 Leu Ala Gln Arg Arg Asp Pro Ser Ile His Tyr Ser Pro Gln Phe His
 145 150 155 160
 60

Lys Val Thr Val Ala Gly Ile Ser Ile Tyr Cys Tyr Ala Trp Leu Val
 165 170 175
 5
 Pro Leu Ala Leu Trp Gly Phe Leu Arg Trp Arg Lys Gly Val Gln Glu
 180 185 190
 10
 Arg Met Gly Pro Tyr Thr Phe Leu Glu Thr Val Cys Ile Tyr Gly Tyr
 195 200 205
 15
 Ser Leu Phe Val Phe Ile Pro Met Val Val Leu Trp Leu Ile Pro Val
 210 215 220
 20
 Pro Trp Leu Gln Trp Leu Phe Gly Ala Leu Ala Leu Gly Leu Ser Ala
 225 230 235 240
 Ala Gly Leu Val Phe Thr Leu Trp Pro Val Val Arg Glu Asp Thr Arg
 245 250 255
 25
 Leu Val Ala Thr Val Leu Leu Ser Val Val Val Leu Leu His Ala Leu
 260 265 270
 30
 Leu Ala Met Gly Cys Lys Leu Tyr Phe Phe Gln Ser Leu Pro Pro Glu
 275 280 285
 35
 Asn Val Ala Pro Pro Pro Gln Ile Thr Ser Leu Pro Ser Asn Ile Ala
 290 295 300
 40
 Leu Ser Pro Thr Leu Pro Gln Ser Leu Ala Pro Ser
 305 310 315
 <210> 31
 <211> 241
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 50
 Met Lys Phe Ile Leu Leu Trp Ala Leu Leu Asn Leu Thr Val Ala Leu
 5 10 15
 55
 Ala Phe Asn Pro Asp Tyr Thr Val Ser Ser Thr Pro Pro Tyr Leu Val
 20 25 30
 Tyr Leu Lys Ser Asp Tyr Leu Pro Cys Ala Gly Val Leu Ile His Pro
 35 40 45
 60

Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Asn Leu Pro Lys Leu Arg Val
 50 55 60

5 Ile Leu Gly Val Thr Ile Pro Ala Asp Ser Asn Glu Lys His Leu Gln
 65 70 75 80

10 Val Ile Gly Tyr Glu Lys Met Ile His His Pro His Phe Ser Val Thr
 85 90 95

15 Ser Ile Asp His Asp Ile Met Leu Ile Lys Leu Lys Thr Glu Ala Glu
 100 105 110

20 Leu Asn Asp Tyr Val Lys Leu Ala Asn Leu Pro Tyr Gln Thr Ile Ser
 115 120 125

25 Glu Asn Thr Met Cys Ser Val Ser Thr Trp Ser Tyr Asn Val Cys Asp
 130 135 140

30 Ile Tyr Lys Glu Pro Asp Ser Leu Gln Thr Val Asn Ile Ser Val Ile
 145 150 155 160

35 Ser Lys Pro Gln Cys Arg Asp Ala Tyr Lys Thr Tyr Asn Ile Thr Glu
 165 170 175

40 Asn Met Leu Cys Val Gly Ile Val Pro Gly Arg Arg Gln Pro Cys Lys
 180 185 190

45 Glu Val Ser Ala Ala Pro Ala Ile Cys Asn Gly Met Leu Gln Gly Ile
 195 200 205

50 Leu Ser Phe Ala Asp Gly Cys Val Leu Arg Ala Asp Val Gly Ile Tyr
 210 215 220

55 Ala Lys Ile Phe Tyr Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Val Ile Gln Asn
 225 230 235 240

60 Asn

<210> 32
 <211> 1172
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ser Pro Asp Val Pro Leu Leu Asn Asp Tyr Lys Gln Asp Phe Phe
5 10 15

5 Leu Lys Arg Phe Pro Gln Thr Val Leu Gly Gly Pro Arg Phe Lys Leu
20 25 30

10 Gly Tyr Cys Ala Pro Pro Tyr Ile Tyr Val Asn Gln Ile Ile Leu Phe
35 40 45

15 Leu Met Pro Trp Val Trp Gly Gly Val Gly Thr Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Gly Ile Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gly Leu Met
65 70 75 80

20 Leu Phe Thr Ala Phe Val Ile Gln Phe Thr Ser Leu Tyr Ala Lys Asn
85 90 95

25 Lys Ser Thr Thr Val Glu Arg Ile Leu Thr Thr Asp Ile Leu Ala Glu
100 105 110

30 Glu Asp Glu His Glu Phe Thr Ser Cys Thr Gly Ala Glu Thr Val Lys
115 120 125

35 Phe Leu Ile Pro Gly Lys Lys Tyr Val Ala Asn Thr Val Phe His Ser
130 135 140

Ile Leu Ala Gly Leu Ala Cys Gly Leu Gly Thr Trp Tyr Leu Leu Pro
145 150 155 160

40 Asn Arg Ile Thr Leu Leu Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Thr Ala Leu Leu
165 170 175

45 Phe Phe Phe Gly Trp Met Thr Leu Cys Ile Ala Glu Tyr Ser Leu Ile
180 185 190

50 Val Asn Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Phe Gln Thr Gln Asp Thr Tyr
195 200 205

55 Glu Ile Ile Pro Leu Met Arg Pro Leu Tyr Ile Phe Phe Phe Val Ser
210 215 220

Val Asp Leu Ala His Arg Phe Val Val Asn Met Pro Ala Leu Glu His
225 230 235 240

60

	Met Asn Gln Ile Leu His Ile Leu Phe Val Phe Leu Pro Phe Leu Trp
	245 250 255
5	Ala Leu Gly Thr Leu Pro Pro Pro Asp Ala Leu Leu Leu Trp Ala Met
	260 265 270
10	Glu Gln Val Leu Glu Phe Gly Leu Gly Gly Ser Ser Met Ser Thr His
	275 280 285
15	Leu Arg Leu Leu Val Met Phe Ile Met Ser Ala Gly Thr Ala Ile Ala
	290 295 300
20	Ser Tyr Phe Ile Pro Ser Thr Val Gly Val Val Leu Phe Met Thr Gly
	305 310 315 320
25	Phe Gly Phe Leu Leu Ser Leu Asn Leu Ser Asp Met Gly His Lys Ile
	325 330 335
30	Gly Thr Lys Ser Lys Asp Leu Pro Ser Gly Pro Glu Lys His Phe Ser
	340 345 350
35	Trp Lys Glu Cys Leu Phe Tyr Ile Ile Ile Leu Val Leu Ala Leu Leu
	355 360 365
40	Glu Thr Ser Leu Leu His His Phe Ala Gly Phe Ser Gln Ile Ser Lys
	370 375 380
45	Ser Asn Ser Gln Ala Ile Val Gly Tyr Gly Leu Met Ile Leu Leu Ile
	385 390 395 400
50	Ile Leu Trp Ile Leu Arg Glu Ile Gln Ser Val Tyr Ile Ile Gly Ile
	405 410 415
55	Phe Arg Asn Pro Phe Tyr Pro Lys Asp Val Gln Thr Val Thr Val Phe
	420 425 430
60	Phe Glu Lys Gln Thr Arg Leu Met Lys Ile Gly Ile Val Arg Arg Ile
	435 440 445
65	Leu Leu Thr Leu Val Ser Pro Phe Ala Met Ile Ala Phe Leu Ser Leu
	450 455 460
70	Asp Ser Ser Leu Gln Gly Leu His Ser Val Ser Val Cys Ile Gly Phe
	465 470 475 480

	Thr Arg Ala Phe Arg Met Val Trp Gln Asn Thr Glu Asn Ala Leu Leu
	485 490 495
5	Glu Thr Val Ile Val Ser Thr Val His Leu Ile Ser Ser Thr Asp Ile
	500 505 510
10	Trp Trp Asn Arg Ser Leu Asp Thr Gly Leu Arg Leu Leu Leu Val Gly
	515 520 525
15	Ile Ile Arg Asp Arg Leu Ile Gln Phe Ile Ser Lys Leu Gln Phe Ala
	530 535 540
20	Val Thr Val Leu Leu Thr Ser Trp Thr Glu Lys Lys Gln Arg Arg Lys
	545 550 555 560
25	Thr Thr Ala Thr Leu Cys Ile Leu Asn Ile Val Phe Ser Pro Phe Val
	565 570 575
30	Leu Val Ile Ile Val Phe Ser Thr Leu Leu Ser Ser Pro Leu Leu Pro
	580 585 590
35	Leu Phe Thr Leu Pro Val Phe Leu Val Gly Phe Pro Arg Pro Ile Gln
	595 600 605
40	Ser Trp Pro Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys Val Cys Ala Asp Thr
	610 615 620
45	Val Tyr Tyr Tyr Gln Met Val Pro Arg Leu Thr Ala Val Leu Gln Thr
	625 630 635 640
50	Ala Met Ala Ala Gly Ser Leu Gly Leu Leu Leu Pro Gly Ser His Tyr
	645 650 655
55	Leu Gly Arg Phe Gln Asp Arg Leu Met Trp Ile Met Ile Leu Glu Cys
	660 665 670
60	Gly Tyr Thr Tyr Cys Ser Ile Asn Ile Lys Gly Leu Glu Leu Gln Glu
	675 680 685
	Thr Ser Cys His Thr Ala Glu Ala Arg Arg Val Asp Glu Val Phe Glu
	690 695 700
	Asp Ala Phe Glu Gln Glu Tyr Thr Arg Val Cys Ser Leu Asn Glu His
	705 710 715 720

	Phe Gly Asn Val Leu Thr Pro Cys Thr Val Leu Pro Val Lys Leu Tyr
	725 730 735
5	Ser Asp Ala Arg Asn Val Leu Ser Gly Ile Ile Asp Ser His Glu Asn
	740 745 750
10	Leu Lys Glu Phe Lys Gly Asp Leu Ile Lys Val Leu Val Trp Ile Leu
	755 760 765
15	Val Gln Tyr Cys Ser Lys Arg Pro Gly Met Lys Glu Asn Val His Asn
	770 775 780
20	Thr Glu Asn Lys Gly Lys Ala Pro Leu Met Leu Pro Ala Leu Asn Thr
	785 790 795 800
25	Leu Pro Pro Pro Lys Ser Pro Glu Asp Ile Asp Ser Leu Asn Ser Glu
	805 810 815
30	Thr Phe Asn Asp Trp Ser Asp Asp Asn Ile Phe Asp Asp Glu Pro Thr
	820 825 830
35	Ile Lys Lys Val Ile Glu Glu Lys His Gln Leu Lys Asp Leu Pro Gly
	835 840 845
40	Thr Asn Leu Phe Ile Pro Gly Ser Val Glu Ser Gln Arg Val Gly Asp
	850 855 860
45	His Ser Thr Gly Thr Val Pro Glu Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Val Leu
	865 870 875 880
50	Leu Gly Tyr Pro Ala Val Asp Lys Gly Lys Gln Glu Asp Met Pro Tyr
	885 890 895
55	Ile Pro Leu Met Glu Phe Ser Cys Ser His Ser His Leu Val Cys Leu
	900 905 910
60	Pro Ala Glu Trp Arg Thr Ser Cys Met Pro Ser Ser Lys Met Lys Glu
	915 920 925
65	Met Ser Ser Leu Phe Pro Glu Asp Trp Tyr Gln Phe Val Leu Arg Gln
	930 935 940
70	Leu Glu Cys Tyr His Ser Glu Glu Lys Ala Ser Asn Val Leu Glu Glu
	945 950 955 960

	Ile	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Tyr	Val	His	Thr	Val	Met
	965				970					975						
5	Thr	Cys	Tyr	Phe	Ser	Leu	Phe	Gly	Ile	Asp	Asn	Met	Ala	Pro	Ser	Pro
	980				985					990						
10	Gly	His	Ile	Leu	Arg	Val	Tyr	Gly	Gly	Val	Leu	Pro	Trp	Ser	Val	Ala
	995				1000					1005						
15	Leu	Asp	Trp	Leu	Thr	Glu	Lys	Pro	Glu	Leu	Phe	Gln	Leu	Ala	Leu	
	1010				1015					1020						
20	Lys	Ala	Phe	Arg	Tyr	Thr	Leu	Lys	Leu	Met	Ile	Asp	Lys	Ala	Ser	
	1025				1030					1035						
25	Leu	Gly	Pro	Ile	Glu	Asp	Phe	Arg	Glu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Leu	Glu	
	1040				1045					1050						
30	Glu	Tyr	Glu	Arg	Asp	Trp	Tyr	Ile	Gly	Leu	Val	Ser	Asp	Glu	Lys	
	1055				1060					1065						
35	Trp	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Gln	Glu	Lys	Pro	Tyr	Leu	Phe	Ser	Leu	
	1070				1075					1080						
40	Gly	Tyr	Asp	Ser	Asn	Met	Gly	Ile	Tyr	Thr	Gly	Arg	Val	Leu	Ser	
	1085				1090					1095						
45	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Ile	Gln	Val	Gly	Lys	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	
	1100				1105					1110						
50	Val	Arg	Gly	Gln	Trp	Ala	Asn	Leu	Ser	Trp	Glu	Leu	Leu	Tyr	Ala	
	1115				1120					1125						
55	Thr	Asn	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Tyr	Ser	Ile	Gln	Ala	His	Pro	Leu	
	1130				1135					1140						
60	Leu	Leu	Arg	Asn	Leu	Thr	Val	Gln	Ala	Ala	Glu	Pro	Pro	Leu	Gly	
	1145				1150					1155						
	Tyr	Pro	Ile	Tyr	Ser	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ile	His	Leu	Tyr		
	1160				1165					1170						
	<210>	33														
	<211>	346														
	<212>	Білок														
	<213>	Homo sapiens														

<400> 33

5	Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile
	5 10 15
10	Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His
	20 25 30
15	Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu
	35 40 45
20	Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser
	50 55 60
25	Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln
	65 70 75 80
30	Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr
	85 90 95
35	Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met
	100 105 110
40	Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile
	115 120 125
45	Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
	130 135 140
50	Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
	145 150 155 160
55	Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
	165 170 175
60	Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys
	180 185 190
	Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
	195 200 205
	Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
	210 215 220

Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
 225 230 235 240

 5 Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
 245 250 255

 10 Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
 260 265 270

 15 Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
 275 280 285

 Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
 290 295 300

 20 Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
 305 310 315 320

 25 Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
 325 330 335

 30 Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro
 340 345

 <210> 34
 <211> 752
 35 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 <400> 34

 40 Met Ala Glu Pro Gln Ala Glu Ser Glu Pro Leu Leu Gly Gly Ala Arg
 5 10 15

 45 Gly Gly Gly Gly Asp Trp Pro Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Arg Ser Ile
 20 25 30

 Gln Val Gly Pro Gly Ala Ala Ala Arg Trp Asp Leu Cys Ile Asp Gln
 35 40 45
 50

 Ala Val Val Phe Ile Glu Asp Ala Ile Gln Tyr Arg Ser Ile Asn His
 50 55 60
 55
 Arg Val Asp Ala Ser Ser Met Trp Leu Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ser Asn
 65 70 75 80

 60

Val Cys Gln Arg Thr Leu Ser Phe Thr Ile Phe Leu Ile Leu Phe Leu
85 90 95

5 Ala Phe Ile Glu Thr Pro Ser Ser Leu Thr Ser Thr Ala Asp Val Arg
100 105 110

10 Tyr Arg Ala Ala Pro Trp Glu Pro Pro Cys Gly Leu Thr Glu Ser Val
115 120 125

15 Glu Val Leu Cys Leu Leu Val Phe Ala Ala Asp Leu Ser Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Leu Phe Gly Trp Ala His Phe Gln Lys Asn Leu Trp Leu Leu Gly
145 150 155 160

20 Tyr Leu Val Val Leu Val Val Ser Leu Val Asp Trp Thr Val Ser Leu
165 170 175

25 Ser Leu Val Cys His Glu Pro Leu Arg Ile Arg Arg Leu Leu Arg Pro
180 185 190

30 Phe Phe Leu Leu Gln Asn Ser Ser Met Met Lys Lys Thr Leu Lys Cys
195 200 205

35 Ile Arg Trp Ser Leu Pro Glu Met Ala Ser Val Gly Leu Leu Leu Ala
210 215 220

Ile His Leu Cys Leu Phe Thr Met Phe Gly Met Leu Leu Phe Ala Gly
225 230 235 240

40 Gly Lys Gln Asp Asp Gly Gln Asp Arg Glu Arg Leu Thr Tyr Phe Gln
245 250 255

45 Asn Leu Pro Glu Ser Leu Thr Ser Leu Leu Val Leu Leu Thr Thr Ala
260 265 270

50 Asn Asn Pro Asp Val Met Ile Pro Ala Tyr Ser Lys Asn Arg Ala Tyr
275 280 285

55 Ala Ile Phe Phe Ile Val Phe Thr Val Ile Gly Ser Leu Phe Leu Met
290 295 300

Asn Leu Leu Thr Ala Ile Ile Tyr Ser Gln Phe Arg Gly Tyr Leu Met
305 310 315 320

60

	Lys Ser Leu Gln Thr Ser Leu Phe Arg Arg Arg Leu Gly Thr Arg Ala
	325 330 335
5	Ala Phe Glu Val Leu Ser Ser Met Val Gly Glu Gly Gly Ala Phe Pro
	340 345 350
10	Gln Ala Val Gly Val Lys Pro Gln Asn Leu Leu Gln Val Leu Gln Lys
	355 360 365
15	Val Gln Leu Asp Ser Ser His Lys Gln Ala Met Met Glu Lys Val Arg
	370 375 380
20	Ser Tyr Gly Ser Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Phe Gln Lys Leu Phe
	385 390 395 400
25	Asn Glu Leu Asp Arg Ser Val Val Lys Glu His Pro Pro Arg Pro Glu
	405 410 415
30	Tyr Gln Ser Pro Phe Leu Gln Ser Ala Gln Phe Leu Phe Gly His Tyr
	420 425 430
35	Tyr Phe Asp Tyr Leu Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ala Asn Leu Val Ser
	435 440 445
40	Ile Cys Val Phe Leu Val Leu Asp Ala Asp Val Leu Pro Ala Glu Arg
	450 455 460
45	Asp Asp Phe Ile Leu Gly Ile Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Tyr Tyr
	465 470 475 480
50	Leu Leu Glu Met Leu Leu Lys Val Phe Ala Leu Gly Leu Arg Gly Tyr
	485 490 495
55	Leu Ser Tyr Pro Ser Asn Val Phe Asp Gly Leu Leu Thr Val Val Leu
	500 505 510
60	Leu Val Leu Glu Ile Ser Thr Leu Ala Val Tyr Arg Leu Pro His Pro
	515 520 525
	Gly Trp Arg Pro Glu Met Val Gly Leu Leu Ser Leu Trp Asp Met Thr
	530 535 540
	Arg Met Leu Asn Met Leu Ile Val Phe Arg Phe Leu Arg Ile Ile Pro
	545 550 555 560

Ser Met Lys Leu Met Ala Val Val Ala Ser Thr Val Leu Gly Leu Val
565 570 575

5 Gln Asn Met Arg Ala Phe Gly Gly Ile Leu Val Val Val Tyr Tyr Val
580 585 590

10 Phe Ala Ile Ile Gly Ile Asn Leu Phe Arg Gly Val Ile Val Ala Leu
595 600 605

15 Pro Gly Asn Ser Ser Leu Ala Pro Ala Asn Gly Ser Ala Pro Cys Gly
610 615 620

Ser Phe Glu Gln Leu Glu Tyr Trp Ala Asn Asn Phe Asp Asp Phe Ala
625 630 635 640

20 Ala Ala Leu Val Thr Leu Trp Asn Leu Met Val Val Asn Asn Trp Gln
645 650 655

25 Val Phe Leu Asp Ala Tyr Arg Arg Tyr Ser Gly Pro Trp Ser Lys Ile
660 665 670

30 Tyr Phe Val Leu Trp Trp Leu Val Ser Ser Val Ile Trp Val Asn Leu
675 680 685

Phe Leu Ala Leu Ile Leu Glu Asn Phe Leu His Lys Trp Asp Pro Arg
690 695 700

35 Ser His Leu Gln Pro Leu Ala Gly Thr Pro Glu Ala Thr Tyr Gln Met
705 710 715 720

40 Thr Val Glu Leu Leu Phe Arg Asp Ile Leu Glu Glu Pro Gly Glu Asp
725 730 735

45 Glu Leu Thr Glu Arg Leu Ser Gln His Pro His Leu Trp Leu Cys Arg
740 745 750

50 <210> 35
<211> 272
<212> Бинок
<213> Homo sapiens

55 <400> 35
Met Gln Trp Asn Val Pro Arg Thr Val Ser Arg Leu Ala Arg Arg Thr
5 10 15

60

	Cys	Leu	Glu	Pro	His	Asn	Ala	Gly	Leu	Phe	Gly	His	Cys	Gln	Asn	Val	
	20			25			30										
5	Lys	Gly	Pro	Leu	Leu	Leu	Tyr	Asn	Ala	Glu	Ser	Lys	Val	Val	Leu	Val	
	35			40			45										
10	Gln	Gly	Pro	Gln	Lys	Gln	Trp	Leu	His	Leu	Ser	Ala	Ala	Gln	Cys	Val	
	50			55			60										
15	Ala	Lys	Glu	Arg	Arg	Pro	Leu	Asp	Ala	His	Pro	Pro	Gln	Pro	Gly	Val	
	65			70			75				80						
20	Leu	Arg	His	Lys	Gln	Gly	Lys	Gln	His	Val	Ser	Phe	Arg	Arg	Val	Phe	
	85			90			95										
25	Ser	Ser	Ser	Ala	Thr	Ala	Gln	Gly	Thr	Pro	Glu	Lys	Lys	Glu	Glu	Pro	
	100			105			110										
30	Asp	Pro	Leu	Gln	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Leu	Tyr	Gln	Arg	Phe	Lys	Lys	
	115			120			125										
35	Thr	Phe	Arg	Gln	Tyr	Gly	Lys	Val	Leu	Ile	Pro	Val	His	Leu	Ile	Thr	
	130			135			140										
40	Ser	Gly	Val	Trp	Phe	Gly	Thr	Phe	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Leu	Lys	Gly	Val	
	145			150			155				160						
45	Asn	Val	Val	Pro	Phe	Leu	Glu	Leu	Ile	Gly	Leu	Pro	Asp	Ser	Val	Val	
	165			170			175										
50	Ser	Ile	Leu	Lys	Asn	Ser	Gln	Ser	Gly	Asn	Ala	Leu	Thr	Ala	Tyr	Ala	
	180			185			190										
55	Leu	Phe	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Ala	Arg	Tyr	Thr	Val	Thr	Leu	Gly	Gly	
	195			200			205										
60	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Lys	Tyr	Leu	Arg	Ser	His	Gly	Tyr	Met	Ser	Thr	
	210			215			220										
65	Pro	Pro	Pro	Val	Lys	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asp	Arg	Met	Glu	Glu	Thr	Lys	
	225			230			235				240						
70	Glu	Leu	Ile	Thr	Glu	Lys	Met	Glu	Glu	Thr	Lys	Asp	Arg	Leu	Thr	Glu	
	245			250			255										

Lys Leu Gln Glu Thr Lys Glu Lys Val Ser Phe Lys Lys Lys Val Glu
260 265 270

5 <210> 36
<211> 402
<212> Білок
<213> Homo sapiens

10 <400> 36

Met Met Val Ala Leu Arg Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu
5 10 15

15 Ala Ala Phe Leu Pro Pro Pro Gln Cys Thr Gln Asp Pro Ala Met Val
20 25 30

20 His Tyr Ile Tyr Gln Arg Phe Arg Val Leu Glu Gln Gly Leu Glu Lys
35 40 45

25 Cys Thr Gln Ala Thr Arg Ala Tyr Ile Gln Glu Phe Gln Glu Phe Ser
50 55 60

30 Lys Asn Ile Ser Val Met Leu Gly Arg Cys Gln Thr Tyr Thr Ser Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Ser Ala Val Gly Asn Leu Ala Leu Arg Val Glu Arg Ala Gln
85 90 95

35 Arg Glu Ile Asp Tyr Ile Gln Tyr Leu Arg Glu Ala Asp Glu Cys Ile
100 105 110

40 Glu Ser Glu Asp Lys Thr Leu Ala Glu Met Leu Leu Gln Glu Ala Glu
115 120 125

45 Glu Glu Lys Lys Ile Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Cys Asp Asn Met
130 135 140

50 Leu Met Gly Ile Lys Ser Leu Lys Ile Val Lys Lys Met Met Asp Thr
145 150 155 160

His Gly Ser Trp Met Lys Asp Ala Val Tyr Asn Ser Pro Lys Val Tyr
165 170 175

55 Leu Leu Ile Gly Ser Arg Asn Asn Thr Val Trp Glu Phe Ala Asn Ile
180 185 190

60

Arg Ala Phe Met Glu Asp Asn Thr Lys Pro Ala Pro Arg Lys Gln Ile
 195 200 205

 5 Leu Thr Leu Ser Trp Gln Gly Thr Gly Gln Val Ile Tyr Lys Gly Phe
 210 215 220

 10 Leu Phe Phe His Asn Gln Ala Thr Ser Asn Glu Ile Ile Lys Tyr Asn
 225 230 235 240

 15 Leu Gln Lys Arg Thr Val Glu Asp Arg Met Leu Leu Pro Gly Gly Val
 245 250 255

 Gly Arg Ala Leu Val Tyr Gln His Ser Pro Ser Thr Tyr Ile Asp Leu
 260 265 270

 20 Ala Val Asp Glu His Gly Leu Trp Ala Ile His Ser Gly Pro Gly Thr
 275 280 285

 25 His Ser His Leu Val Leu Thr Lys Ile Glu Pro Gly Thr Leu Gly Val
 290 295 300

 30 Glu His Ser Trp Asp Thr Pro Cys Arg Ser Gln Asp Ala Glu Ala Ser
 305 310 315 320

 35 Phe Leu Leu Cys Gly Val Leu Tyr Val Val Tyr Ser Thr Gly Gly Gln
 325 330 335

 Gly Pro His Arg Ile Thr Cys Ile Tyr Asp Pro Leu Gly Thr Ile Ser
 340 345 350

 40 Glu Glu Asp Leu Pro Asn Leu Phe Phe Pro Lys Arg Pro Arg Ser His
 355 360 365

 45 Ser Met Ile His Tyr Asn Pro Arg Asp Lys Gln Leu Tyr Ala Trp Asn
 370 375 380

 50 Glu Gly Asn Gln Ile Ile Tyr Lys Leu Gln Thr Lys Arg Lys Leu Pro
 385 390 395 400

 Leu Lys

 55

 <210> 37
 <211> 246
 <212> Білок
 60 <213> Homo sapiens

<400> 37

5	Met Gly Pro Gln His Leu Arg Leu Val Gln Leu Phe Cys Leu Leu Gly
	5 10 15
10	Ala Ile Ser Thr Leu Pro Arg Ala Gly Ala Leu Leu Cys Tyr Glu Ala
	20 25 30
15	Thr Ala Ser Arg Phe Arg Ala Val Ala Phe His Asn Trp Lys Trp Leu
	35 40 45
20	Leu Met Arg Asn Met Val Cys Lys Leu Gln Glu Gly Cys Glu Glu Thr
	50 55 60
25	Leu Val Phe Ile Glu Thr Gly Thr Ala Arg Gly Val Val Gly Phe Lys
	65 70 75 80
30	Gly Cys Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ala Gln Ile Ser Tyr Leu Val
	85 90 95
35	Ser Pro Pro Gly Val Ser Ile Ala Ser Tyr Ser Arg Val Cys Arg Ser
	100 105 110
40	Tyr Leu Cys Asn Asn Leu Thr Asn Leu Glu Pro Phe Val Lys Leu Lys
	115 120 125
45	Ala Ser Thr Pro Lys Ser Ile Thr Ser Ala Ser Cys Ser Cys Pro Thr
	130 135 140
50	Cys Val Gly Glu His Met Lys Asp Cys Leu Pro Asn Phe Val Thr Thr
	145 150 155 160
55	Asn Ser Cys Pro Leu Ala Ala Ser Thr Cys Tyr Ser Ser Thr Leu Lys
	165 170 175
60	Phe Gln Ala Gly Phe Leu Asn Thr Thr Phe Leu Leu Met Gly Cys Ala
	180 185 190
65	Arg Glu His Asn Gln Leu Leu Ala Asp Phe His His Ile Gly Ser Ile
	195 200 205
70	Lys Val Thr Glu Val Leu Asn Ile Leu Glu Lys Ser Gln Ile Val Gly
	210 215 220

Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asp Pro Ala Trp Gly Val Val Leu Gly Leu
225 230 235 240

5 Leu Phe Ala Phe Arg Asp
245

10 <210> 38
<211> 2845
<212> Білок
<213> Homo sapiens

15 <400> 38
Met Ala Leu Gly Lys Val Leu Ala Met Ala Leu Val Leu Ala Leu Ala
5 10 15

20 Val Leu Gly Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Ala Gly Asp Cys Lys Gly
20 25 30

25 Gln Arg Gln Val Leu Arg Glu Ala Pro Gly Phe Val Thr Asp Gly Ala
35 40 45

30 Gly Asn Tyr Ser Val Asn Gly Asn Cys Glu Trp Leu Ile Glu Ala Pro
50 55 60

Ser Pro Gln His Arg Ile Leu Leu Asp Phe Leu Phe Leu Asp Thr Glu
65 70 75 80

35 Cys Thr Tyr Asp Tyr Leu Phe Val Tyr Asp Gly Asp Ser Pro Arg Gly
85 90 95

40 Pro Leu Leu Ala Ser Leu Ser Gly Ser Thr Arg Pro Pro Pro Ile Glu
100 105 110

45 Ala Ser Ser Gly Lys Met Leu Leu His Leu Phe Ser Asp Ala Asn Tyr
115 120 125

50 Asn Leu Leu Gly Phe Asn Ala Ser Phe Arg Phe Ser Leu Cys Pro Gly
130 135 140

Gly Cys Gln Ser His Gly Gln Cys Gln Pro Pro Gly Val Cys Ala Cys
145 150 155 160

55 Glu Pro Gly Trp Gly Gly Pro Asp Cys Gly Leu Gln Glu Cys Ser Ala
165 170 175

60

	Tyr Cys Gly Ser His Gly Thr Cys Ala Ser Pro Leu Gly Pro Cys Arg
	180 185 190
5	Cys Glu Pro Gly Phe Leu Gly Arg Ala Cys Asp Leu His Leu Trp Glu
	195 200 205
10	Asn Gln Gly Ala Gly Trp Trp His Asn Val Ser Ala Arg Asp Pro Ala
	210 215 220
15	Phe Ser Ala Arg Ile Gly Ala Ala Gly Ala Phe Leu Ser Pro Pro Gly
	225 230 235 240
20	Leu Leu Ala Val Phe Gly Gly Gln Asp Leu Asn Asn Ala Leu Gly Asp
	245 250 255
25	Leu Val Leu Tyr Asn Phe Ser Ala Asn Thr Trp Glu Ser Trp Asp Leu
	260 265 270
30	Ser Pro Ala Pro Ala Ala Arg His Ser His Val Ala Val Ala Trp Ala
	275 280 285
35	Gly Ser Leu Val Leu Met Gly Gly Glu Leu Ala Asp Gly Ser Leu Thr
	290 295 300
40	Asn Asp Val Trp Ala Phe Ser Pro Leu Gly Arg Gly His Trp Glu Leu
	305 310 315 320
45	Leu Ala Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Gly Leu Ala Gly
	325 330 335
50	His Ala Ala Ala Leu Val Asp Asp Val Trp Leu Tyr Val Ser Gly Gly
	340 345 350
55	Arg Thr Pro His Asp Leu Phe Ser Ser Gly Leu Phe Arg Phe Arg Leu
	355 360 365
60	Asp Ser Thr Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gln Val Ile Pro Ala Gly Gly
	370 375 380
65	Arg Pro Pro Ala Ala Thr Gly His Ser Met Val Phe His Ala Pro Ser
	385 390 395 400
70	Arg Ala Leu Leu Val His Gly Gly His Arg Pro Ser Thr Ala Arg Phe
	405 410 415

	Ser Val Arg Val Asn Ser Thr Glu Leu Phe His Val Asp Arg His Val
	420 425 430
5	Trp Thr Thr Leu Lys Gly Arg Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Glu Arg
	435 440 445
10	Ala Phe His Thr Ala Ser Val Leu Gly Asn Tyr Met Val Val Tyr Gly
	450 455 460
15	Gly Asn Val His Thr His Tyr Gln Glu Glu Lys Cys Tyr Glu Asp Gly
	465 470 475 480
20	Ile Phe Phe Tyr His Leu Gly Cys His Gln Trp Val Ser Gly Ala Glu
	485 490 495
25	Leu Ala Pro Pro Gly Thr Pro Glu Gly Arg Ala Ala Pro Pro Ser Gly
	500 505 510
30	Arg Tyr Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly Gly Ser Val Leu Leu Val
	515 520 525
35	Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Arg Gly Asp Leu Met Ala Tyr Lys
	530 535 540
40	Val Pro Pro Phe Val Phe Gln Ala Pro Ala Pro Asp Tyr His Leu Asp
	545 550 555 560
45	Tyr Cys Ser Met Tyr Thr Asp His Ser Val Cys Ser Arg Asp Pro Glu
	565 570 575
50	Cys Ser Trp Cys Gln Gly Ala Cys Gln Ala Ala Pro Pro Pro Gly Thr
	580 585 590
55	Pro Leu Gly Ala Cys Pro Ala Ala Ser Cys Leu Gly Leu Gly Arg Leu
	595 600 605
60	Leu Gly Asp Cys Gln Ala Cys Leu Ala Phe Ser Ser Pro Thr Ala Pro
	610 615 620
65	Pro Arg Gly Pro Gly Thr Leu Gly Trp Cys Val His Asn Glu Ser Cys
	625 630 635 640
70	Leu Pro Arg Pro Glu Gln Ala Arg Cys Arg Gly Glu Gln Ile Ser Gly
	645 650 655

	Thr Val Gly Trp Trp Gly Pro Ala Pro Val Phe Val Thr Ser Leu Glu
	660 665 670
5	Ala Cys Val Thr Gln Ser Phe Leu Pro Gly Leu His Leu Leu Thr Phe
	675 680 685
10	Gln Gln Pro Pro Asn Thr Ser Gln Pro Asp Lys Val Ser Ile Val Arg
	690 695 700
15	Ser Thr Thr Ile Thr Leu Thr Pro Ser Ala Glu Thr Asp Val Ser Leu
	705 710 715 720
20	Val Tyr Arg Gly Phe Ile Tyr Pro Met Leu Pro Gly Gly Pro Gly Gly
	725 730 735
25	Pro Gly Ala Glu Asp Val Ala Val Trp Thr Arg Ala Gln Arg Leu His
	740 745 750
30	Val Leu Ala Arg Met Ala Arg Gly Pro Asp Thr Glu Asn Met Glu Glu
	755 760 765
35	Val Gly Arg Trp Val Ala His Gln Glu Lys Glu Thr Arg Arg Leu Gln
	770 775 780
40	Arg Pro Gly Ser Ala Arg Leu Phe Pro Leu Pro Gly Arg Asp His Lys
	785 790 795 800
45	Tyr Ala Val Glu Ile Gln Gly Gln Leu Asn Gly Ser Ala Gly Pro Gly
	805 810 815
50	His Ser Glu Leu Thr Leu Leu Trp Asp Arg Thr Gly Val Pro Gly Gly
	820 825 830
55	Ser Glu Ile Ser Phe Phe Phe Leu Glu Pro Tyr Arg Ser Ser Ser Cys
	835 840 845
60	Thr Ser Tyr Ser Ser Cys Leu Gly Cys Leu Ala Asp Gln Gly Cys Gly
	850 855 860
65	Trp Cys Leu Thr Ser Ala Thr Cys His Leu Arg Gln Gly Gly Ala His
	865 870 875 880
70	Cys Gly Asp Asp Gly Ala Gly Gly Ser Leu Leu Val Leu Val Pro Thr
	885 890 895

	Leu Cys Pro Leu Cys Glu Glu His Arg Asp Cys His Ala Cys Thr Gln
	900 905 910
5	Asp Pro Phe Cys Glu Trp His Gln Ser Thr Ser Arg Lys Gly Asp Ala
	915 920 925
10	Ala Cys Ser Arg Arg Gly Arg Gly Arg Gly Ala Leu Lys Ser Pro Glu
	930 935 940
15	Glu Cys Pro Pro Leu Cys Ser Gln Arg Leu Thr Cys Glu Asp Cys Leu
	945 950 955 960
20	Ala Asn Ser Ser Gln Cys Ala Trp Cys Gln Ser Thr His Thr Cys Phe
	965 970 975
25	Leu Phe Ala Ala Tyr Leu Ala Arg Tyr Pro His Gly Gly Cys Arg Gly
	980 985 990
30	Trp Asp Asp Ser Val His Ser Glu Pro Arg Cys Arg Ser Cys Asp Gly
	995 1000 1005
35	Phe Leu Thr Cys His Glu Cys Leu Gln Ser His Glu Cys Gly Trp
	1010 1015 1020
40	Cys Gly Asn Glu Asp Asn Pro Thr Leu Gly Arg Cys Leu Gln Gly
	1025 1030 1035
45	Asp Phe Ser Gly Pro Leu Gly Gly Gly Asn Cys Ser Leu Trp Val
	1040 1045 1050
50	Gly Glu Gly Leu Gly Leu Pro Val Ala Leu Pro Ala Arg Trp Ala
	1055 1060 1065
55	Tyr Ala Arg Cys Pro Asp Val Asp Glu Cys Arg Leu Gly Leu Ala
	1070 1075 1080
60	Arg Cys His Pro Arg Ala Thr Cys Leu Asn Thr Pro Leu Ser Tyr
	1085 1090 1095
	Glu Cys His Cys Gln Arg Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Ile Ser His
	1100 1105 1110
	Cys Asn Arg Thr Cys Leu Glu Asp Cys Gly His Gly Val Cys Ser
	1115 1120 1125

	Gly Pro	Pro Asp	Phe Thr	Cys Val	Cys Asp	Leu Gly	Trp Thr	Ser
	1130		1135		1140			
5	Asp Leu	Pro Pro	Pro Thr	Pro Ala	Pro Gly	Pro Pro	Ala Pro	Arg
	1145		1150		1155			
10	Cys Ser	Arg Asp	Cys Gly	Cys Ser	Phe His	Ser His	Cys Arg	Lys
	1160		1165		1170			
15	Arg Gly	Pro Gly	Phe Cys	Asp Glu	Cys Gln	Asp Trp	Thr Trp	Gly
	1175		1180		1185			
20	Glu His	Cys Glu	Arg Cys	Arg Pro	Gly Ser	Phe Gly	Asn Ala	Thr
	1190		1195		1200			
25	Gly Ser	Arg Gly	Cys Arg	Pro Cys	Gln Cys	Asn Gly	His Gly	Asp
	1205		1210		1215			
30	Pro Arg	Arg Gly	His Cys	Asp Asn	Leu Ser	Gly Leu	Cys Phe	Cys
	1220		1225		1230			
35	Gln Asp	His Thr	Glu Gly	Ala His	Cys Gln	Leu Cys	Ser Pro	Gly
	1235		1240		1245			
40	Tyr Tyr	Gly Asp	Pro Arg	Ala Gly	Gly Ser	Cys Phe	Arg Glu	Cys
	1250		1255		1260			
45	Gly Gly	Arg Ala	Leu Leu	Thr Asn	Val Ser	Ser Val	Ala Leu	Gly
	1265		1270		1275			
50	Ser Arg	Arg Val	Gly Gly	Leu Leu	Pro Pro	Gly Gly	Gly Ala	Ala
	1280		1285		1290			
55	Arg Ala	Gly Pro	Gly Leu	Ser Tyr	Cys Val	Trp Val	Val Ser	Ala
	1295		1300		1305			
60	Thr Glu	Glu Leu	Gln Pro	Cys Ala	Pro Gly	Thr Leu	Cys Pro	Pro
	1310		1315		1320			
65	Leu Thr	Leu Thr	Phe Ser	Pro Asp	Ser Ser	Thr Pro	Cys Thr	Leu
	1325		1330		1335			
70	Ser Tyr	Val Leu	Ala Phe	Asp Gly	Phe Pro	Arg Phe	Leu Asp	Thr
	1340		1345		1350			

	Gly Val	Val Gln Ser Asp Arg	Ser Leu Ile Ala Ala	Phe Cys Gly
	1355	1360	1365	
5	Gln Arg	Arg Asp Arg Pro Leu	Thr Val Gln Ala Leu	Ser Gly Leu
	1370	1375	1380	
10	Leu Val	Leu His Trp Glu Ala	Asn Gly Ser Ser Ser	Trp Gly Phe
	1385	1390	1395	
15	Asn Ala	Ser Val Gly Ser Ala	Arg Cys Gly Ser Gly	Gly Pro Gly
	1400	1405	1410	
	Ser Cys	Pro Val Pro Gln Glu	Cys Val Pro Gln Asp	Gly Ala Ala
	1415	1420	1425	
20	Gly Ala	Gly Leu Cys Arg Cys	Pro Gln Gly Trp Ala	Gly Pro His
	1430	1435	1440	
25	Cys Arg	Met Ala Leu Cys Pro	Glu Asn Cys Asn Ala	His Thr Gly
	1445	1450	1455	
30	Ala Gly	Thr Cys Asn Gln Ser	Leu Gly Val Cys Ile	Cys Ala Glu
	1460	1465	1470	
35	Gly Phe	Gly Gly Pro Asp Cys	Ala Thr Lys Leu Asp	Gly Gly Gln
	1475	1480	1485	
	Leu Val	Trp Glu Thr Leu Met	Asp Ser Arg Leu Ser	Ala Asp Thr
	1490	1495	1500	
40	Ala Ser	Arg Phe Leu His Arg	Leu Gly His Thr Met	Val Asp Gly
	1505	1510	1515	
45	Pro Asp	Ala Thr Leu Trp Met	Phe Gly Gly Leu Gly	Leu Pro Gln
	1520	1525	1530	
50	Gly Leu	Leu Gly Asn Leu Tyr	Arg Tyr Ser Val Ser	Glu Arg Arg
	1535	1540	1545	
55	Trp Thr	Gln Met Leu Ala Gly	Ala Glu Asp Gly Gly	Pro Gly Pro
	1550	1555	1560	
	Ser Pro	Arg Ser Phe His Ala	Ala Ala Tyr Val Pro	Ala Gly Arg
	1565	1570	1575	
60				

	Gly Ala Met Tyr Leu Leu Gly Gly Leu Thr Ala Gly Gly Val Thr	
	1580 1585 1590	
5	Arg Asp Phe Trp Val Leu Asn Leu Thr Thr Leu Gln Trp Arg Gln	
	1595 1600 1605	
10	Glu Lys Ala Pro Gln Thr Val Glu Leu Pro Ala Val Ala Gly His	
	1610 1615 1620	
15	Thr Leu Thr Ala Arg Arg Gly Leu Ser Leu Leu Leu Val Gly Gly	
	1625 1630 1635	
20	Tyr Ser Pro Glu Asn Gly Phe Asn Gln Gln Leu Leu Glu Tyr Gln	
	1640 1645 1650	
25	Leu Ala Thr Gly Thr Trp Val Ser Gly Ala Gln Ser Gly Thr Pro	
	1655 1660 1665	
30	Pro Thr Gly Leu Tyr Gly His Ser Ala Val Tyr His Glu Ala Thr	
	1670 1675 1680	
35	Asp Ser Leu Tyr Val Phe Gly Gly Phe Arg Phe His Val Glu Leu	
	1685 1690 1695	
40	Ala Ala Pro Ser Pro Glu Leu Tyr Ser Leu His Cys Pro Asp Arg	
	1700 1705 1710	
45	Thr Trp Ser Leu Leu Ala Pro Ser Gln Gly Ala Lys Arg Asp Arg	
	1715 1720 1725	
50	Met Arg Asn Val Arg Gly Ser Ser Arg Gly Leu Gly Gln Val Pro	
	1730 1735 1740	
55	Gly Glu Gln Pro Gly Ser Trp Gly Phe Arg Glu Val Arg Lys Lys	
	1745 1750 1755	
60	Met Ala Leu Trp Ala Ala Leu Ala Gly Thr Gly Gly Phe Leu Glu	
	1760 1765 1770	
65	Glu Ile Ser Pro His Leu Lys Glu Pro Arg Pro Arg Leu Phe His	
	1775 1780 1785	
70	Ala Ser Ala Leu Leu Gly Asp Thr Met Val Val Leu Gly Gly Arg	
	1790 1795 1800	

	Ser Asp	Pro Asp	Glu Phe	Ser	Ser Asp	Val Leu	Leu	Tyr Gln	Val
	1805		1810		1815				
5	Asn Cys	Asn Ala	Trp Leu	Leu	Pro Asp	Leu Thr	Arg	Ser Ala	Ser
	1820		1825		1830				
10	Val Gly	Pro Pro	Met Glu	Glu	Ser Val	Ala His	Ala	Val Ala	Ala
	1835		1840		1845				
15	Val Gly	Ser Arg	Leu Tyr	Ile	Ser Gly	Gly Phe	Gly	Gly Val	Ala
	1850		1855		1860				
20	Leu Gly	Arg Leu	Leu Ala	Leu	Thr Leu	Pro Pro	Asp	Pro Cys	Arg
	1865		1870		1875				
25	Leu Leu	Ser Ser	Pro Glu	Ala	Cys Asn	Gln Ser	Gly	Ala Cys	Thr
	1880		1885		1890				
30	Trp Cys	His Gly	Ala Cys	Leu	Ser Gly	Asp Gln	Ala	His Arg	Leu
	1895		1900		1905				
35	Gly Cys	Gly Gly	Ser Pro	Cys	Ser Pro	Met Pro	Arg	Ser Pro	Glu
	1910		1915		1920				
40	Glu Cys	Arg Arg	Leu Arg	Thr	Cys Ser	Glu Cys	Leu	Ala Arg	His
	1925		1930		1935				
45	Pro Arg	Thr Leu	Gln Pro	Gly	Asp Gly	Glu Ala	Ser	Thr Pro	Arg
	1940		1945		1950				
50	Cys Lys	Trp Cys	Thr Asn	Cys	Pro Glu	Gly Ala	Cys	Ile Gly	Arg
	1955		1960		1965				
55	Asn Gly	Ser Cys	Thr Ser	Glu	Asn Asp	Cys Arg	Ile	Asn Gln	Arg
	1970		1975		1980				
60	Glu Val	Phe Trp	Ala Gly	Asn	Cys Ser	Glu Ala	Ala	Cys Gly	Ala
	1985		1990		1995				
65	Ala Asp	Cys Glu	Gln Cys	Thr	Arg Glu	Gly Lys	Cys	Met Trp	Thr
	2000		2005		2010				
70	Arg Gln	Phe Lys	Arg Thr	Gly	Glu Thr	Arg Arg	Ile	Leu Ser	Val
	2015		2020		2025				

	Gln Pro Thr Tyr Asp Trp Thr Cys Phe Ser His Ser Leu Leu Asn
	2030 2035 2040
5	Val Ser Pro Met Pro Val Glu Ser Ser Pro Pro Leu Pro Cys Pro
	2045 2050 2055
10	Thr Pro Cys His Leu Leu Pro Asn Cys Thr Ser Cys Leu Asp Ser
	2060 2065 2070
15	Lys Gly Ala Asp Gly Gly Trp Gln His Cys Val Trp Ser Ser Ser
	2075 2080 2085
	Leu Gln Gln Cys Leu Ser Pro Ser Tyr Leu Pro Leu Arg Cys Met
	2090 2095 2100
20	Ala Gly Gly Cys Gly Arg Leu Leu Arg Gly Pro Glu Ser Cys Ser
	2105 2110 2115
25	Leu Gly Cys Ala Gln Ala Thr Gln Cys Ala Leu Cys Leu Arg Arg
	2120 2125 2130
30	Pro His Cys Gly Trp Cys Ala Trp Gly Gly Gln Asp Gly Gly Gly
	2135 2140 2145
35	Arg Cys Met Glu Gly Gly Leu Ser Gly Pro Arg Asp Gly Leu Thr
	2150 2155 2160
	Cys Gly Arg Pro Gly Ala Ser Trp Ala Phe Leu Ser Cys Pro Pro
	2165 2170 2175
40	Glu Asp Glu Cys Ala Asn Gly His His Asp Cys Asn Glu Thr Gln
	2180 2185 2190
45	Asn Cys His Asp Gln Pro His Gly Tyr Glu Cys Ser Cys Lys Thr
	2195 2200 2205
50	Gly Tyr Thr Met Asp Asn Met Thr Gly Leu Cys Arg Pro Val Cys
	2210 2215 2220
55	Ala Gln Gly Cys Val Asn Gly Ser Cys Val Glu Pro Asp His Cys
	2225 2230 2235
	Arg Cys His Phe Gly Phe Val Gly Arg Asn Cys Ser Thr Glu Cys
	2240 2245 2250
60	

	Arg Cys	Asn Arg His Ser Glu	Cys Ala Gly Val Gly	Ala Arg Asp
	2255	2260	2265	
5	His Cys	Leu Leu Cys Arg Asn	His Thr Lys Gly Ser	His Cys Glu
	2270	2275	2280	
10	Gln Cys	Leu Pro Leu Phe Val	Gly Ser Ala Val Gly	Gly Gly Thr
	2285	2290	2295	
15	Cys Arg	Pro Cys His Ala Phe	Cys Arg Gly Asn Ser	His Ile Cys
	2300	2305	2310	
	Ile Ser	Arg Lys Glu Leu Gln	Met Ser Lys Gly Glu	Pro Lys Lys
	2315	2320	2325	
20	Tyr Ser	Leu Asp Pro Glu Glu	Ile Glu Asn Trp Val	Thr Glu Gly
	2330	2335	2340	
25	Pro Ser	Glu Asp Glu Ala Val	Cys Val Asn Cys Gln	Asn Asn Ser
	2345	2350	2355	
30	Tyr Gly	Glu Lys Cys Glu Ser	Cys Leu Gln Gly Tyr	Phe Leu Leu
	2360	2365	2370	
35	Asp Gly	Lys Cys Thr Lys Cys	Gln Cys Asn Gly His	Ala Asp Thr
	2375	2380	2385	
	Cys Asn	Glu Gln Asp Gly Thr	Gly Cys Pro Cys Gln	Asn Asn Thr
	2390	2395	2400	
40	Glu Thr	Gly Thr Cys Gln Gly	Ser Ser Pro Ser Asp	Arg Arg Asp
	2405	2410	2415	
45	Cys Tyr	Lys Tyr Gln Cys Ala	Lys Cys Arg Glu Ser	Phe His Gly
	2420	2425	2430	
50	Ser Pro	Leu Gly Gly Gln Gln	Cys Tyr Arg Leu Ile	Ser Val Glu
	2435	2440	2445	
55	Gln Glu	Cys Cys Leu Asp Pro	Thr Ser Gln Thr Asn	Cys Phe His
	2450	2455	2460	
60	Glu Pro	Lys Arg Arg Ala Leu	Gly Pro Gly Arg Thr	Val Leu Phe
	2465	2470	2475	

	Gly Val	Gln Pro Lys Phe Thr	Asn Val Asp Ile Arg	Leu Thr Leu
	2480	2485	2490	
5	Asp Val	Thr Phe Gly Ala Val	Asp Leu Tyr Val Ser	Thr Ser Tyr
	2495	2500	2505	
10	Asp Thr	Phe Val Val Arg Val	Ala Pro Asp Thr Gly	Val His Thr
	2510	2515	2520	
15	Val His	Ile Gln Pro Pro Pro	Ala Pro Pro Pro Pro	Pro Pro Pro
	2525	2530	2535	
20	Ala Asp	Gly Gly Pro Arg Gly	Ala Gly Asp Pro Gly	Gly Ala Gly
	2540	2545	2550	
25	Ala Ser	Ser Gly Pro Gly Ala	Pro Ala Glu Pro Arg	Val Arg Glu
	2555	2560	2565	
30	Val Trp	Pro Arg Gly Leu Ile	Thr Tyr Val Thr Val	Thr Glu Pro
	2570	2575	2580	
35	Ser Ala	Val Leu Val Val Arg	Gly Val Arg Asp Arg	Leu Val Ile
	2585	2590	2595	
40	Thr Tyr	Pro His Glu His His	Ala Leu Lys Ser Ser	Arg Phe Tyr
	2600	2605	2610	
45	Leu Leu	Leu Leu Gly Val Gly	Asp Pro Ser Gly Pro	Gly Ala Asn
	2615	2620	2625	
50	Gly Ser	Ala Asp Ser Gln Gly	Leu Leu Phe Phe Arg	Gln Asp Gln
	2630	2635	2640	
55	Ala His	Ile Asp Leu Phe Val	Phe Phe Ser Val Phe	Phe Ser Cys
	2645	2650	2655	
60	Phe Phe	Leu Phe Leu Ser Leu	Cys Val Leu Leu Trp	Lys Ala Lys
	2660	2665	2670	
65	Gln Ala	Leu Asp Gln Arg Gln	Glu Gln Arg Arg His	Leu Gln Glu
	2675	2680	2685	
70	Met Thr	Lys Met Ala Ser Arg	Pro Phe Ala Lys Val	Thr Val Cys
	2690	2695	2700	

Phe Pro Pro Asp Pro Thr Ala Pro Ala Ser Ala Trp Lys Pro Ala
 2705 2710 2715

 5 Gly Leu Pro Pro Pro Ala Phe Arg Arg Ser Glu Pro Phe Leu Ala
 2720 2725 2730

 10 Pro Leu Leu Leu Thr Gly Ala Gly Gly Pro Trp Gly Pro Met Gly
 2735 2740 2745

 15 Gly Gly Cys Cys Pro Pro Ala Ile Pro Ala Thr Thr Ala Gly Leu
 2750 2755 2760

 Arg Ala Gly Pro Ile Thr Leu Glu Pro Thr Glu Asp Gly Met Ala
 2765 2770 2775

 20 Gly Val Ala Thr Leu Leu Leu Gln Leu Pro Gly Gly Pro His Ala
 2780 2785 2790

 25 Pro Asn Gly Ala Cys Leu Gly Ser Ala Leu Val Thr Leu Arg His
 2795 2800 2805

 30 Arg Leu His Glu Tyr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser
 2810 2815 2820

 35 Gly His Gly Thr Gly Ala Gly Arg Lys Gly Leu Leu Ser Gln Asp
 2825 2830 2835

 Asn Leu Thr Ser Met Ser Leu
 2840 2845

 40
 <210> 39
 <211> 586
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

 45
 <400> 39

 Met Ala Glu Gly Val Pro Ala Ser Pro Ser Ser Gly Glu Gly Ser Arg
 5 10 15

 50

 Gly Pro His Ser Gly Val Ile Gln Trp Leu Val Asp Asn Phe Cys Ile
 20 25 30

 55
 Cys Glu Glu Cys Ser Val Pro Arg Cys Leu Met Tyr Glu Ile Tyr Val
 35 40 45

 60

	Glu Thr Cys Gly Gln Asn Thr Glu Asn Gln Val Asn Pro Ala Thr Phe
	50 55 60
5	Gly Lys Leu Val Arg Leu Val Phe Pro Asp Leu Gly Thr Arg Arg Leu
	65 70 75 80
10	Gly Thr Arg Gly Ser Ala Arg Tyr His Tyr Asp Gly Ile Cys Ile Lys
	85 90 95
15	Lys Ser Ser Phe Phe Tyr Ala Gln Tyr Cys Tyr Leu Ile Gly Glu Lys
	100 105 110
20	Arg Tyr His Ser Gly Asp Ala Ile Ala Phe Glu Lys Ser Thr Asn Tyr
	115 120 125
25	Asn Ser Ile Ile Gln Gln Glu Ala Thr Cys Glu Asp His Ser Pro Met
	130 135 140
30	Lys Thr Asp Pro Val Gly Ser Pro Leu Ser Glu Phe Arg Arg Cys Pro
	145 150 155 160
35	Phe Leu Glu Gln Glu Gln Ala Lys Lys Tyr Ser Cys Asn Met Met Ala
	165 170 175
40	Phe Leu Ala Asp Glu Tyr Cys Asn Tyr Cys Arg Asp Ile Leu Arg Asn
	180 185 190
45	Val Glu Asp Leu Leu Thr Ser Phe Trp Lys Ser Leu Gln Gln Asp Thr
	195 200 205
50	Val Met Leu Met Ser Leu Pro Asp Val Cys Gln Leu Phe Lys Cys Tyr
	210 215 220
55	Asp Val Gln Leu Tyr Lys Gly Ile Glu Asp Val Leu Leu His Asp Phe
	225 230 235 240
60	Leu Glu Asp Val Ser Ile Gln Tyr Leu Lys Ser Val Gln Leu Phe Ser
	245 250 255
65	Lys Lys Phe Lys Leu Trp Leu Leu Asn Ala Leu Glu Gly Val Pro Ala
	260 265 270
70	Leu Leu Gln Ile Ser Lys Leu Lys Glu Val Thr Leu Phe Val Lys Arg
	275 280 285

	Leu Arg Arg Lys Thr Tyr Leu Ser Asn Met Ala Lys Thr Met Arg Met
	290 295 300
5	Val Leu Lys Ser Lys Arg Arg Val Ser Val Leu Lys Ser Asp Leu Gln
	305 310 315 320
10	Ala Ile Ile Asn Gln Gly Thr Leu Ala Thr Ser Lys Lys Ala Leu Ala
	325 330 335
15	Ser Asp Arg Ser Gly Ala Asp Glu Leu Glu Asn Asn Pro Glu Met Lys
	340 345 350
20	Cys Leu Arg Asn Leu Ile Ser Leu Leu Gly Thr Ser Thr Asp Leu Arg
	355 360 365
	Val Phe Leu Ser Cys Leu Ser Ser His Leu Gln Ala Phe Val Phe Gln
	370 375 380
25	Thr Ser Arg Ser Lys Glu Glu Phe Thr Lys Leu Ala Ala Ser Phe Gln
	385 390 395 400
30	Leu Arg Trp Asn Leu Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Ala Met Thr Leu
	405 410 415
35	Cys His Arg Asp Ser Phe Gly Ser Trp His Leu Phe His Leu Leu Leu
	420 425 430
40	Leu Glu Tyr Met Ile His Ile Leu Gln Ser Cys Leu Glu Glu Glu Glu
	435 440 445
	Glu Glu Glu Asp Met Gly Thr Val Lys Glu Met Leu Pro Asp Asp Pro
	450 455 460
45	Thr Leu Gly Gln Pro Asp Gln Ala Leu Phe His Ser Leu Asn Ser Ser
	465 470 475 480
50	Leu Ser Gln Ala Cys Ala Ser Pro Ser Met Glu Pro Leu Gly Val Met
	485 490 495
55	Pro Thr His Met Gly Gln Gly Arg Tyr Pro Val Gly Val Ser Asn Met
	500 505 510
60	Val Leu Arg Ile Leu Gly Phe Leu Val Asp Thr Ala Met Gly Asn Lys
	515 520 525

Leu Ile Gln Val Leu Leu Glu Asp Glu Thr Thr Glu Ser Ala Val Lys
 530 535 540

 5 Leu Ser Leu Pro Met Gly Gln Glu Ala Leu Ile Thr Leu Lys Asp Gly
 545 550 555 560

 10 Gln Gln Phe Val Ile Gln Ile Ser Asp Val Pro Gln Ser Ser Glu Asp
 565 570 575

 15 Ile Tyr Phe Arg Glu Asn Asn Ala Asn Val
 580 585

 <210> 40
 <211> 459
 <212> Білок
 20 <213> Homo sapiens

 <400> 40

 25 Met Glu Gly Ser Ala Ser Pro Pro Glu Lys Pro Arg Ala Arg Pro Ala
 5 10 15

 30 Ala Ala Val Leu Cys Arg Gly Pro Val Glu Pro Leu Val Phe Leu Ala
 20 25 30

 Asn Phe Ala Leu Val Leu Gln Gly Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Leu Trp
 35 40 45

 35 His Arg Phe Ser Ala Asp Leu Gly Tyr Asn Gly Thr Arg Gln Arg Gly
 50 55 60

 40 Gly Cys Ser Asn Arg Ser Ala Asp Pro Thr Met Gln Glu Val Glu Thr
 65 70 75 80

 45 Leu Thr Ser His Trp Thr Leu Tyr Met Asn Val Gly Gly Phe Leu Val
 85 90 95

 Gly Leu Phe Ser Ser Thr Leu Leu Gly Ala Trp Ser Asp Ser Val Gly
 100 105 110

 50 Arg Arg Pro Leu Leu Val Leu Ala Ser Leu Gly Leu Leu Leu Gln Ala
 115 120 125

 55 Leu Val Ser Val Phe Val Val Gln Leu Gln Leu His Val Gly Tyr Phe
 130 135 140

 60

	Val Leu Gly Arg Ile Leu Cys Ala Leu Leu Gly Asp Phe Gly Gly Leu
	145 150 155 160
5	Leu Ala Ala Ser Phe Ala Ser Val Ala Asp Val Ser Ser Ser Arg Ser
	165 170 175
10	Arg Thr Phe Arg Met Ala Leu Leu Glu Ala Ser Ile Gly Val Ala Gly
	180 185 190
15	Met Leu Ala Ser Leu Leu Gly Gly His Trp Leu Arg Ala Gln Gly Tyr
	195 200 205
20	Ala Asn Pro Phe Trp Leu Ala Leu Ala Leu Leu Ile Ala Met Thr Leu
	210 215 220
25	Tyr Ala Ala Phe Cys Phe Gly Glu Thr Leu Lys Glu Pro Lys Ser Thr
	225 230 235 240
30	Arg Leu Phe Thr Phe Arg His His Arg Ser Ile Val Gln Leu Tyr Val
	245 250 255
35	Ala Pro Ala Pro Glu Lys Ser Arg Lys His Leu Ala Leu Tyr Ser Leu
	260 265 270
40	Ala Ile Phe Val Val Ile Thr Val His Phe Gly Ala Gln Asp Ile Leu
	275 280 285
45	Thr Leu Tyr Glu Leu Ser Thr Pro Leu Cys Trp Asp Ser Lys Leu Ile
	290 295 300
50	Gly Tyr Gly Ser Ala Ala Gln His Leu Pro Tyr Leu Thr Ser Leu Leu
	305 310 315 320
55	Ala Leu Lys Leu Leu Gln Tyr Cys Leu Ala Asp Ala Trp Val Ala Glu
	325 330 335
60	Ile Gly Leu Ala Phe Asn Ile Leu Gly Met Val Val Phe Ala Phe Ala
	340 345 350
	Thr Ile Thr Pro Leu Met Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Leu Phe Leu Ser
	355 360 365
	Leu Val Ile Thr Pro Val Ile Arg Ala Lys Leu Ser Lys Leu Val Arg
	370 375 380

Glu Thr Glu Gln Gly Ala Leu Phe Ser Ala Val Ala Cys Val Asn Ser
 385 390 395 400

5 Leu Ala Met Leu Thr Ala Ser Gly Ile Phe Asn Ser Leu Tyr Pro Ala
 405 410 415

10 Thr Leu Asn Phe Met Lys Gly Phe Pro Phe Leu Leu Gly Ala Gly Leu
 420 425 430

15 Leu Leu Ile Pro Ala Val Leu Ile Gly Met Leu Glu Lys Ala Asp Pro
 435 440 445

His Leu Glu Phe Gln Gln Phe Pro Gln Ser Pro
 450 455

20 <210> 41
 <211> 173
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

25 <400> 41

Met His Trp Lys Met Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Tyr Asn Ala Glu
 5 10 15

30 Ala Ser Met Cys His Arg Trp Ser Arg Ala Val Leu Phe Pro Ala Ala
 20 25 30

35 His Arg Pro Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Leu Asn Pro Val Leu Gln
 35 40 45

40 Thr Ser Leu Glu Glu Val Glu Leu Leu Tyr Glu Phe Leu Leu Ala Glu
 50 55 60

45 Leu Glu Ile Ser Pro Asp Leu Gln Ile Ser Ile Lys Asp Glu Glu Leu
 65 70 75 80

50 Ala Ser Leu Arg Lys Ala Ser Asp Phe Arg Thr Val Cys Asn Asn Val
 85 90 95

Ile Pro Lys Ser Ile Pro Asp Ile Arg Arg Leu Ser Ala Ser Leu Ser
 100 105 110

55 Ser His Pro Gly Ile Leu Lys Lys Glu Asp Phe Glu Arg Thr Val Leu
 115 120 125

60

Thr Leu Ala Tyr Thr Ala Tyr Arg Thr Ala Leu Ser His Gly His Gln
130 135 140

5 Lys Asp Ile Trp Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Arg
145 150 155 160

10 His Asp Leu Met Arg Ser Ser Gln Pro Gly Val Pro Pro
165 170

<210> 42
<211> 245
15 <212> Binok
<213> Homo sapiens

<400> 42

20 Met Thr Leu Phe Pro Val Leu Leu Phe Leu Val Ala Gly Leu Leu Pro
5 10 15

25 Ser Phe Pro Ala Asn Glu Asp Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu
20 25 30

30 Thr Thr Gln Thr Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu
35 40 45

Leu Arg Arg Ala Val Ser Pro Pro Ala Arg Asn Met Leu Lys Met Glu
50 55 60

35 Trp Asn Lys Glu Ala Ala Ala Asn Ala Gln Lys Trp Ala Asn Gln Cys
65 70 75 80

40 Asn Tyr Arg His Ser Asn Pro Lys Asp Arg Met Thr Ser Leu Lys Cys
85 90 95

45 Gly Glu Asn Leu Tyr Met Ser Ser Ala Ser Ser Ser Trp Ser Gln Ala
100 105 110

Ile Gln Ser Trp Phe Asp Glu Tyr Asn Asp Phe Asp Phe Gly Val Gly
115 120 125

50 Pro Lys Thr Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Val Val Trp
130 135 140

55 Tyr Ser Ser Tyr Leu Val Gly Cys Gly Asn Ala Tyr Cys Pro Asn Gln
145 150 155 160

60

Lys Val Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn
 165 170 175

5 Trp Ala Asn Arg Leu Tyr Val Pro Tyr Glu Gln Gly Ala Pro Cys Ala
 180 185 190

10 Ser Cys Pro Asp Asn Cys Asp Asp Gly Leu Cys Thr Asn Gly Cys Lys
 195 200 205

15 Tyr Glu Asp Leu Tyr Ser Asn Cys Lys Ser Leu Lys Leu Thr Leu Thr
 210 215 220

Cys Lys His Gln Leu Val Arg Asp Ser Cys Lys Ala Ser Cys Asn Cys
 225 230 235 240

20 Ser Asn Ser Ile Tyr
 245

25 <210> 43
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

30 <220>
 <223> Пептид, отриманий синтетичним шляхом
 <400> 43

35 Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
 5 10

40 <210> 44
 <211> 16
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

45 <220>
 <223> Пептид, отриманий синтетичним шляхом
 <400> 44

50 Gly Gly Met Glu Asp Ile Tyr Phe Glu Phe Met Gly Gly Lys Lys Lys
 5 10 15

55 <210> 45
 <211> 13
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

60 <220>
 <223> Пептид, отриманий синтетичним шляхом

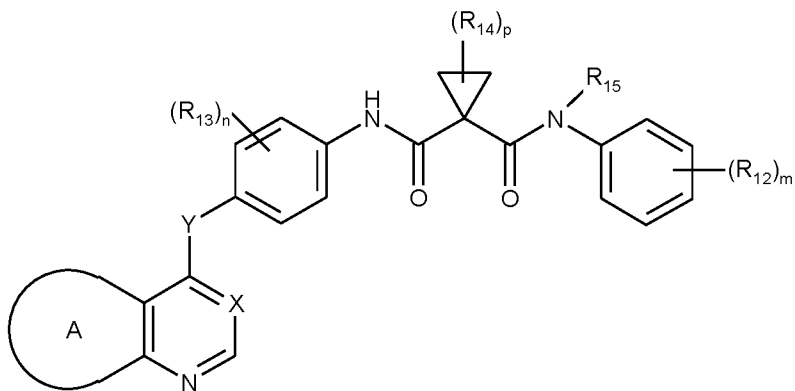
<400> 45

Lys Lys Lys Gly Gln Glu Glu Glu Tyr Val Phe Ile Glu
 5 10

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

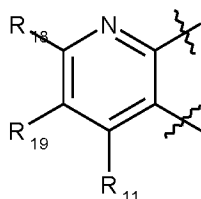
1. Сполука формули (I')



10

(I')

або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
 Y являє собою O;



15 кільце А являє собою , де

R₁₈ і R₁₉, кожний незалежно, вибрані із галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)галогеналкілу, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арилу, (C₃-C₁₀)циклоалкілу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, фенолу, 5-14-членного гетероарилу, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -NHR^a, -NR^aR^a і -NR^aC(O)R^a; де (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)галогеналкіл, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл, фенол і 5-14-членний гетероарил, кожний, необов'язково заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними із галогену, (C₁-C₆)алкілу, -CN і -OH;

20 R₁₁ являє собою -H;

кожний R₁₃ незалежно являє собою -H, галоген, -OH, -CN, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₆)алкіл, -N(C₁-C₆алкіл)₂ або (C₃-C₆)циклоалкіл;

25 кожний R₁₄ незалежно являє собою H, галоген або (C₁-C₆)алкіл,

R₁₅ являє собою H;

кожний R₁₂ незалежно являє собою -H або галоген;

30 кожний R^a незалежно являє собою -H, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл або (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен-, де (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₁₀)циклоалкіл, 4-14-членний гетероциклоалкіл і (4-14-членний гетероциклоалкіл)-(C₁-C₄)алкілен- із R^a, кожний необов'язково, заміщені 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними із (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси і -C(O)O(C₁-C₄)алкілу;

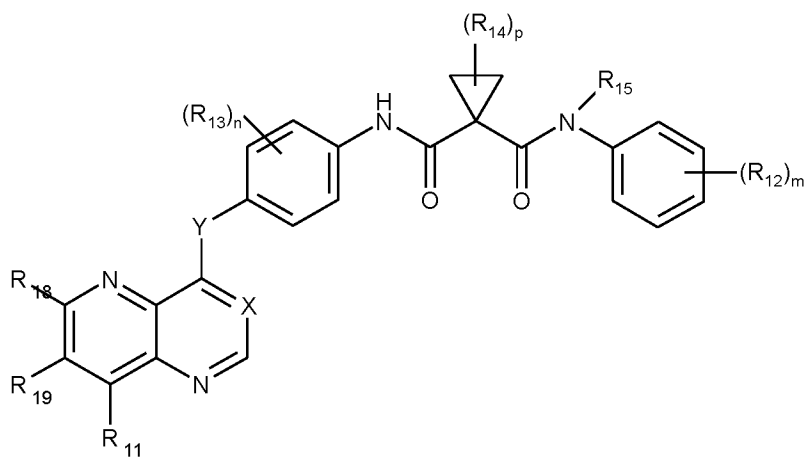
підрядковий індекс n дорівнює цілому числу 1, 2, 3 або 4;

35 підрядковий індекс m дорівнює цілому числу 1, 2, 3, 4 або 5;

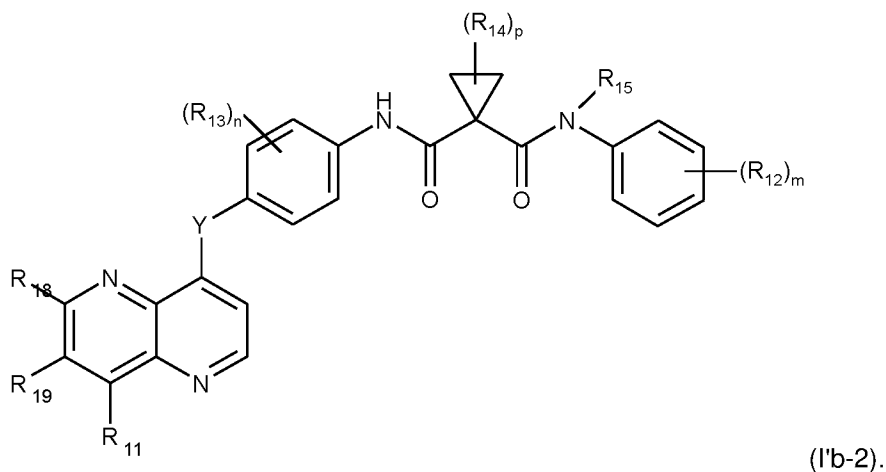
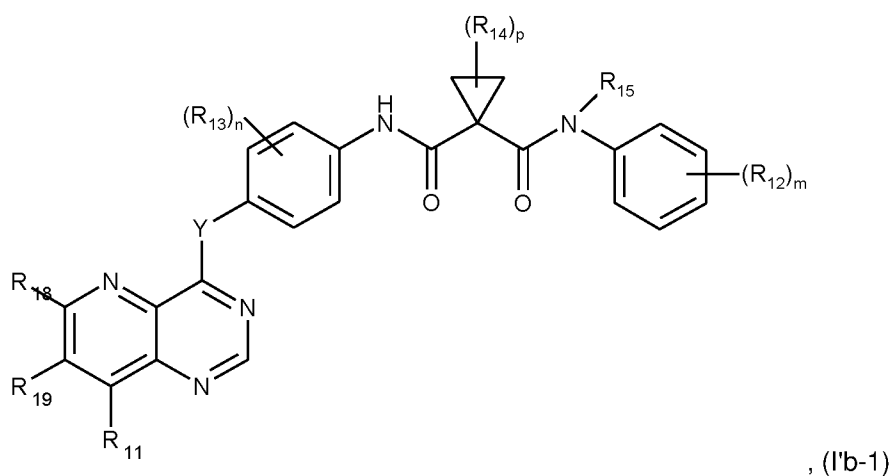
підрядковий індекс p дорівнює цілому числу 0, 1, 2, 3 або 4; і

X являє собою N або CH.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу (I'b)



3. Сполука за п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу (I'b-1) або (I'b-2):

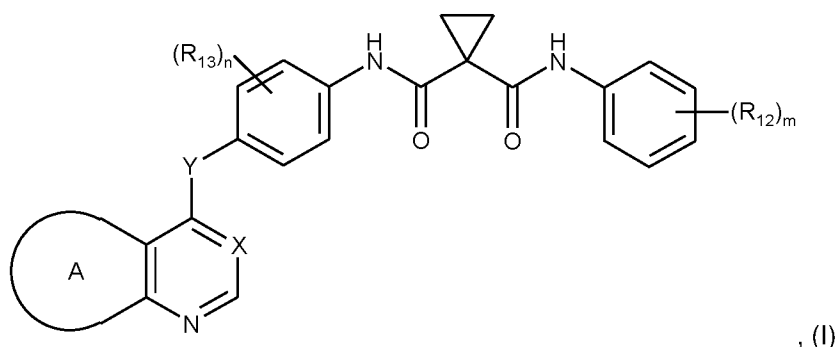


4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R_{18} і R_{19} , кожний незалежно, вибрані із галогену, (C_1-C_6) алкілу, фенілу, (C_3-C_{10}) циклоалкілу, 4-14-членного гетероциклоалкілу, 5-14-членного гетероарилу, $-CN$, $-O(C_1-C_6)$ алкілу, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-C(O)N((C_1-C_6)алкілу)_2$, $-C(O)O(C_1-C_6)$ алкілу, $-NH(C_1-C_6)$ алкілу, $-N((C_1-C_6)алкілу)_2$, $-NHC(O)(C_1-C_6)$ алкілу, $-O(C_1-C_4)$ алкілен-(4-14-членного гетероциклоалкілу)) і NH_2 .
5. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R_{18} і R_{19} , кожний незалежно, являють собою галоген, CN , $R^a NHC(O)-$, $-OR^a$ або 5- або 6-членний гетероарил, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкілом.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що підрядковий індекс m дорівнює 1; підрядковий індекс n дорівнює 1 і підрядковий індекс p дорівнює 1.

7. Сполука за п. 1, яка має формулу (I):

5



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

R_{13} являє собою -H, галоген, -CN або C_{1-6} алкіл;

10 R_{18} і R_{19} незалежно являють собою галоген, -CN, C_{1-6} алкіл, $C(O)NR_5R_6$, 5- або 6-членний гетероарил або C_{1-6} алкокси;

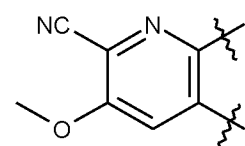
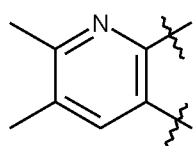
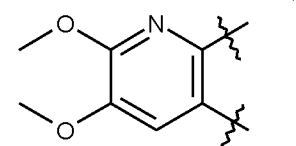
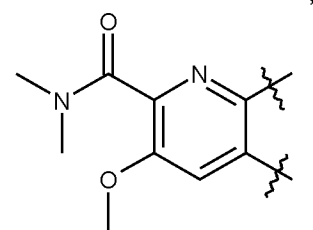
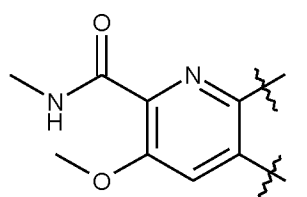
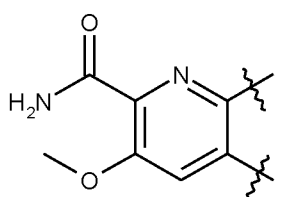
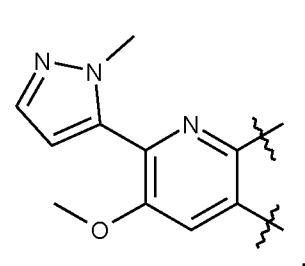
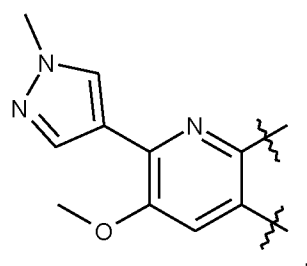
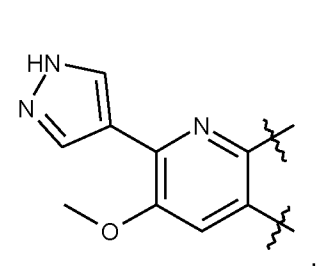
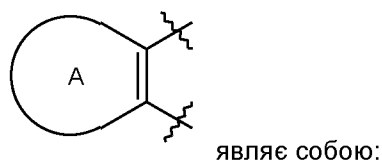
R_5 і R_6 незалежно являють собою H або C_{1-6} алкіл; і

m і n , кожний незалежно, дорівнюють 1 або 2.

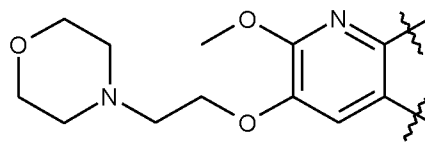
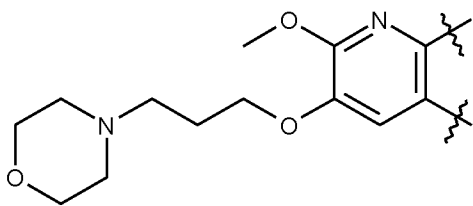
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R_{19} являє собою C_{1-6} алкокси або -CN.

15

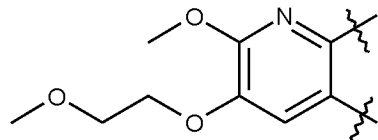
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що



20



або



10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що X являє собою N.

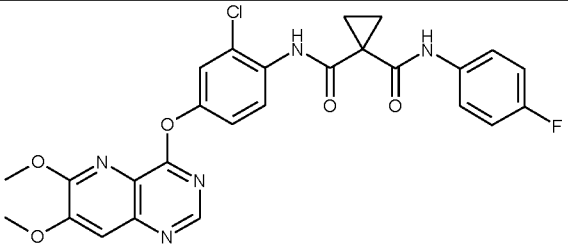
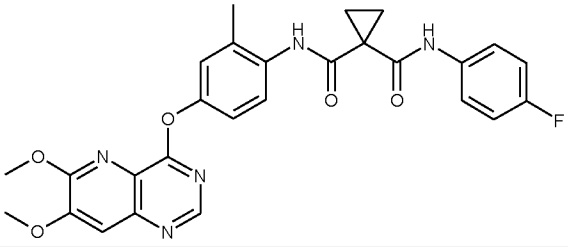
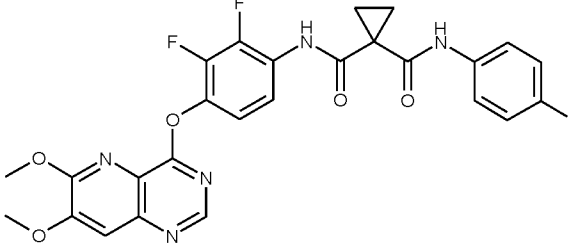
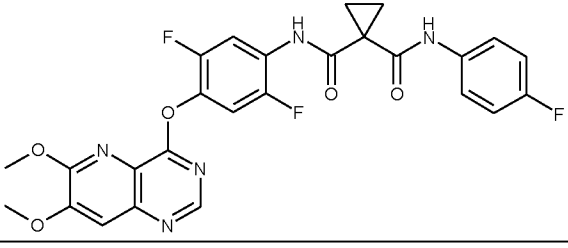
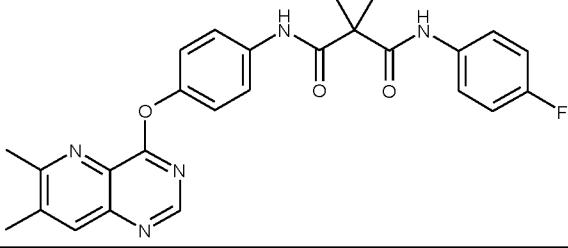
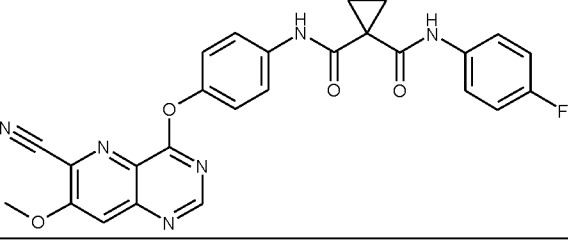
5 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R₁₃ являє собою -H.

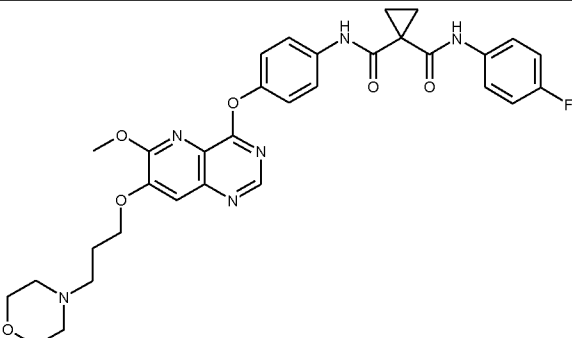
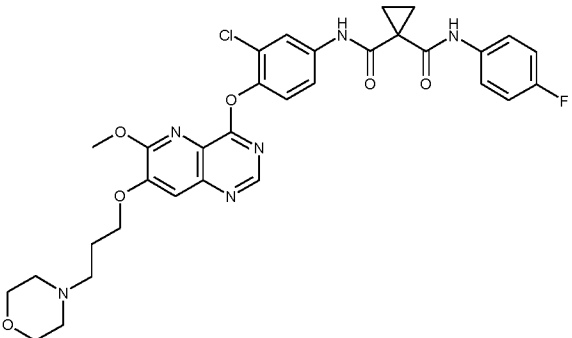
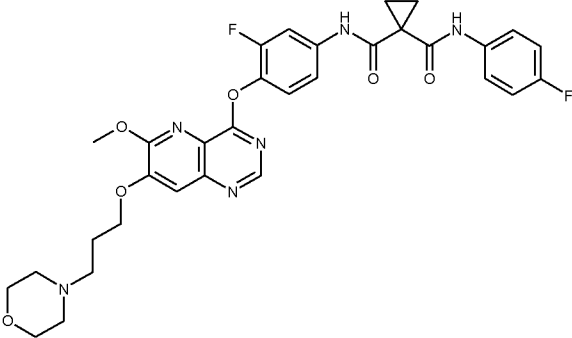
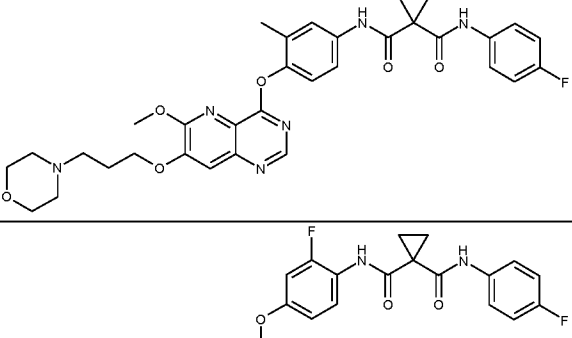
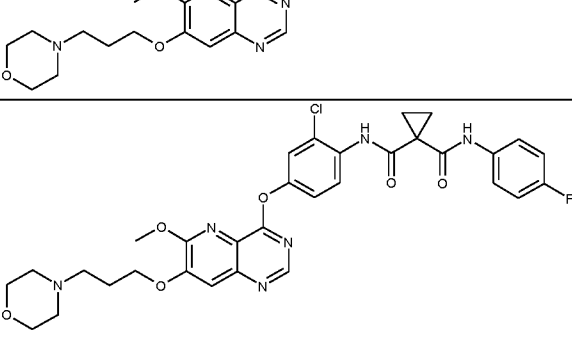
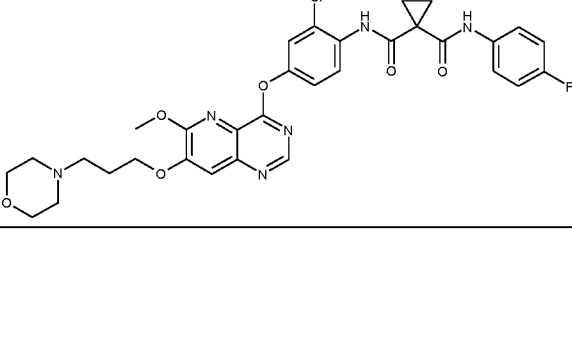
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R₁₂ являє собою галоген.

10 13. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що R₁₂ являє собою пара-фтор.

14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана із:

Спол.	Структура	Назва за IUPAC
28		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
29		1-N'-[3-хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
30		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-3-фторфеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
31		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-фторфеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

32		1-N'-[2-хлор-4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
33		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2-метилфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
34		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,3-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
35		1-N'-[4-(6,7-диметоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)окси-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
43		1-N-[4-(6,7-диметилпіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
57		1-N-[4-(6-ціано-7-метоксипіrido[3,2-d]піримідин-4-іл)оксифеніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

65		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
66		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
67		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
68		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-3-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
69		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
70		1-N'-[2-хлор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

71		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]окси-2-метилфеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
72		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
73		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
74		1-N-(4-фторфеніл)-1-N'-[3-метокси-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
75		1-N'-[3-ціано-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
76		1-N'-[3,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(3-морфолін-4-ілпропокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
78		1-N-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
79		1-N'-[3-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піридо[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

80		1-N'-[3-хлор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
81		1-N'-[2-фтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
82		1-N'-[2,3-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
83		1-N'-[2,5-дифтор-4-[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)піrido[3,2-d]піримідин-4-іл]оксифеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
139		1-N-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
140		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
141		1-N'-[3-хлор-4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

142		1-N'-[4-[(6,7-диметокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-2,5-дифторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
149		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
150		1-N'-[3-фтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
151		1-N'-[3-хлор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
152		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-метоксіетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
153		1-N'-[2,5-дифтор-4-[[6-метокси-7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
164		1-N-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

165		1-N'-[4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
166		1-N'-[3-хлор-4-[(6-ціано-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
167		1-N-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
168		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-фторфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
169		1-N'-[4-[(6-карбамоїл-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл)окси]-3-хлорфеніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
172		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
173		1-N'-[3-фтор-4-[[7-метокси-6-(метилкарбамоїл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід

174		1-N-[4-[[6-(диметилкарбамоїл)-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
181		1-N-[4-[[6-аміно-7-метокси-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]-1-N'-(4-фторфеніл)циклопропан-1,1-дикарбоксамід
182		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1-метилпіразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
183		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(1H-піразол-4-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід
184		1-N'-(4-фторфеніл)-1-N-[4-[[7-метокси-6-(2-метилпіразол-3-іл)-1,5-нафтиридин-4-іл]окси]феніл]циклопропан-1,1-дикарбоксамід

або її фармацевтично прийнятна сіль.

15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.