COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULAR EL EMPALME

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud estadounidense n.º 63/238,687, presentada el 30 de agosto de 2021; solicitud estadounidense n.° 63/238,693, presentada el 30 de agosto de 2021; solicitud estadounidense n.° 63/238,424, presentada el 30 de agosto de 2021; solicitud estadounidense n.° 63/282,902, presentada el 24 de noviembre de 2021; y solicitud estadounidense n.° 63/393,202, presentada el 28 de julio de 2022. La descripción de cada una de las solicitudes anteriores se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

El empalme alternativo es una fuente importante de diversidad de proteínas en eucariotas superiores y con frecuencia está regulado de una manera específica del tejido o específica de la etapa de desarrollo. Los patrones de empalme alternativos asociados a enfermedades en pre-ARNm a menudo se asignan a cambios en las señales del sitio de empalme o motivos de secuencia y factores de empalme reguladores (Faustino y Cooper (2003), *Genes Dev* 17(4):419-37). Las terapias actuales para modular la expresión del ARN implican el direccionamiento de oligonucleótidos y la terapia génica; sin embargo, cada una de estas modalidades presenta desafíos únicos tal como se presentan actualmente. Como tal, se necesitan nuevas tecnologías para modular la expresión del ARN, incluido el desarrollo de compuestos de moléculas pequeñas que se dirijan al empalme.

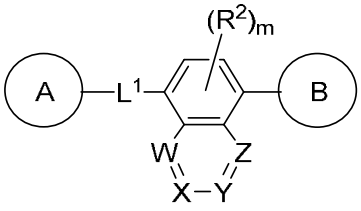
COMPENDIO

La presente descripción presenta compuestos y composiciones relacionadas que, *entre otras cosas*, modulan el empalme de ácidos nucleicos, por ejemplo, el empalme de un pre-ARNm, así como métodos de uso de los mismos. En una modalidad, los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) (p. ej., un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k)) y sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables. La presente descripción proporciona adicionalmente métodos para usar los compuestos de la descripción (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) y sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables) y composiciones de los mismos, por ejemplo, para dirigirse a un ácido nucleico y, en modalidades, unirse o formar un complejo con, un ácido nucleico (por ejemplo, un pre-ARNm o componente de ácido nucleico de una ribonucleoproteína nuclear pequeña (RNPnp) o espliceosoma), una proteína (por ejemplo, un componente proteico de una

RNPnp o espliceosoma, por ejemplo, un miembro de la maquinaria de empalme, por ejemplo, una o más de las RNPnp U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac), o una combinación de los mismos. En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para alterar la composición o estructura de un ácido nucleico (por ejemplo, un pre-ARNm o ARNm (por ejemplo, un pre-ARNm y el ARNm que surge del pre-ARNm), por ejemplo, aumentando o disminuyendo el empalme en un sitio de empalme. En algunas modalidades, aumentar o disminuir el empalme da como resultado la modulación del nivel de un producto génico (por ejemplo, un ARN o proteína) producido.

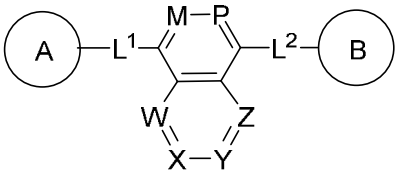
En otro aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección asociada con el empalme, por ejemplo, empalme alternativo. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (I-l-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III -b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) y sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables) y composiciones de los mismos se usan para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección proliferativa (por ejemplo, una enfermedad, trastorno, o afección caracterizada por proliferación celular no deseada, por ejemplo, un cáncer o una neoplasia benigna) en un sujeto. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III -b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) y sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables) y composiciones de los mismos se usan para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En algunas modalidades, los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (-Ih), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III -b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) y sus sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables) y composiciones de los mismos se usan para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad o trastorno autoinmunitario, enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad o trastorno por almacenamiento lisosomal, una enfermedad o trastorno cardiovascular, una enfermedad o trastorno metabólico, una enfermedad o trastorno respiratorio, una enfermedad o trastorno renal, o una enfermedad infecciosa en un sujeto.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (I):



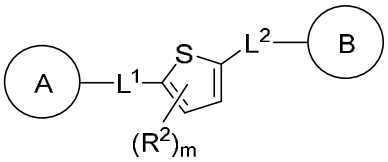
(I), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, B, W, X, Y, Z, L^1, R^2, m y sus subvariables son como se definen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (II):



(II), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, B, M, P, W, X, Y, Z, L^1, L^2, y sus subvariables son como se definen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la Fórmula (III):



(III), o una sal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A, B, L^1, L^2, R^2, m y sus subvariables son como se definen en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j) o (I-k)), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen una cantidad eficaz (p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de la Fórmula (I) (p. ej., un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para modular el empalme, por ejemplo, empalme de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN o ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones para su uso en modular el

empalme, por ejemplo, empalme de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN o ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. La modulación del empalme puede comprender impactar cualquier paso involucrado en el empalme y puede incluir un evento anterior o posterior de un evento de empalme. Por ejemplo, en algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se une a una diana, por ejemplo, un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN o ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm), una proteína diana, o una combinación de los mismos (por ejemplo, una RNPnp y un pre-ARNm). Una diana puede incluir un sitio de empalme en un pre-ARNm o un componente de la maquinaria de empalme, como la RNPnp U1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) altera un ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN o ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm), una proteína diana o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) aumenta o disminuye el empalme en un sitio de empalme en un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN, por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) en aproximadamente 0,5 % o más (p. ej., aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 90 %, 95 %, o más), en relación con una referencia (por ejemplo, la ausencia de un compuesto de la Fórmula (I), por ejemplo, en una célula o tejido sano o enfermo). En algunas modalidades, la presencia de un compuesto de la Fórmula (I) da como resultado un aumento o disminución de la transcripción de un ácido nucleico diana (por ejemplo, un ARN) en aproximadamente 0,5 % o más (por ejemplo, aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 90 %, 95 %, o más), con respecto a una referencia (p. ej., la ausencia de un compuesto de Fórmula (I), p. ej., en una célula o tejido sano o enfermo).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto mediante la administración de un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) o (III-k) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones relacionadas. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno implica un empalme no deseado o aberrante. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad, trastorno o afección proliferativa. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cáncer, una neoplasia benigna o angiogénesis. En otras modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. Aún en otras modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno neurológico, enfermedad o trastorno autoinmunitario, enfermedad o

trastorno de inmunodeficiencia, enfermedad o trastorno de almacenamiento lisosomal, enfermedad o trastorno cardiovascular, enfermedad o trastorno metabólico, enfermedad o trastorno respiratorio, enfermedad o trastorno renal, o enfermedad infecciosa.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para disminuir la expresión de (por ejemplo, el nivel o la velocidad de producción de) una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para aumentar la expresión de (por ejemplo, el nivel o la velocidad de producción de) una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para alterar la isoforma de una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k)) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. Otro aspecto de la descripción se refiere a métodos para inhibir la actividad de una proteína diana en una muestra biológica o sujeto. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) a una muestra biológica, una célula o un sujeto comprende la inhibición del crecimiento celular o la inducción de la muerte celular.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones para su uso en prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto mediante la administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II) y (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j) o (III-k) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones relacionadas. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno implica un empalme no deseado o aberrante. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad, trastorno o afección proliferativa. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cáncer, una neoplasia benigna o angiogénesis. En otras modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. Aún en otras modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno neurológico, enfermedad o trastorno autoinmunitario, enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia, enfermedad o trastorno de

almacenamiento lisosomal, enfermedad o trastorno cardiovascular, enfermedad o trastorno metabólico, enfermedad o trastorno respiratorio, enfermedad o trastorno renal, o enfermedad infecciosa.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones para su uso en disminuir la expresión de (por ejemplo, el nivel o la velocidad de producción de) una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones para su uso en aumentar la expresión de (por ejemplo, el nivel o la velocidad de producción de) una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones para su uso en alterar la isoforma de una proteína diana con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k)) o una sal, solvato o hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo en una muestra biológica o sujeto. Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones para su uso en inhibir la actividad de una proteína diana en una muestra biológica o sujeto. En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) a una muestra biológica, una célula o un sujeto comprende la inhibición del crecimiento celular o la inducción de la muerte celular.

En otro aspecto, la presente descripción presenta kits que comprenden un recipiente con un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) (p. ej., un compuesto de las Fórmulas (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-k), (II-a), (II-b), (II-c), (II-d), (II-e), (III-a), (III-b), (III-c), (III-d), (III-e), (III-f), (III-g), (III-h), (III-i), (III-j), o (III-k), o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, los kits descritos en el presente documento incluyen además instrucciones para administrar el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o la sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

En cualquiera y todos los aspectos de la presente descripción, en algunas modalidades, el compuesto, ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm) o proteína diana descrito en el presente documento es un compuesto, ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm), o proteína diana distinta de un compuesto, ácido

nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm) o proteína diana descrita en la patente estadounidense n.° 8,729,263, publicación estadounidense n.° 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, WO 2019/199972, WO 2021/174164, WO 2021/174165, y WO 2021/174174. En algunas modalidades, el compuesto, ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm) o proteína diana descrito en el presente documento es un compuesto, ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm), o la proteína diana descrita en una de las patentes estadounidenses n.° 8,729,263, publicación estadounidense n.° 2015/0005289, WO 2014/028459, WO 2016/128343, WO 2016/196386, WO 2017/100726, WO 2018/232039, WO 2018/098446, WO 2019/028440, WO 2019/060917, y WO 2019/199972, WO 2021/174164, WO 2021/174165, y WO 2021/174174, cada una de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se exponen en el presente documento. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la **Descripción detallada**, los **Ejemplos** y las **Reivindicaciones**.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones químicas seleccionadas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Las abreviaturas utilizadas aquí tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas expuestas en el presente documento se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo, “alquilo C_1-C_6” pretende abarcar, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, y C_5-C_6.

Se pretende que los siguientes términos tengan los significados que se presentan a continuación y sean útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, “alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 24 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_{24}”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_{12}”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_8”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_6”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_2-C_6”). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C_1”). Ejemplos de grupos alquilo C_1-C_6 incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentanilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5) y n-hexilo (C_6). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. Cada caso de un grupo alquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_1-C_{10} no sustituido (por ejemplo, $–CH_3$). En determinadas modalidades, el grupo alquilo es alquilo C_1-C_6 sustituido.

Como se usa en el presente documento, “alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 24 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono y ningún triple enlace (“alquenilo C_2-C_{24}”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo C_2-C_{10}”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo C_2-C_8”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo C_2-C_6”). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono (“alquenilo C_2”). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C_2-C_4 incluyen etenilo (C_2), 1-propenilo (C_3), 2-propenilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4), butadienilo (C_4), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_2-C_6 incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} antes mencionados, así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8) y similares. Cada caso de un grupo alquenilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquenilo no sustituido”) o sustituido (un “alquenilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C_1-C_{10} no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo alquenilo es alquenilo C_2-C_6 sustituido.

Como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 24 átomos de carbono, uno o más triple enlaces carbono-carbono (“alquenilo C_2-C_{24}”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono (“alquinilo C_2-C_{10}”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquinilo C_2-C_8”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquinilo C_2-C_6”). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono (“alquinilo C_2”). El uno o más triple enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butinilo) o terminales (como en el 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C_2-C_4 incluyen etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4), y similares. Cada caso de un grupo alquinilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “alquinilo no sustituido”) o sustituido (un “alquinilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente. En determinadas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo C_2-C_{10} no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo alquinilo es alquinilo C_2-C_6 sustituido.

Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a una cadena ramificada o lineal estable no cíclica, o combinaciones de las mismas, incluyendo al menos un átomo de carbono y al menos un halógeno seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, e I. El uno o más halógenos F, Cl, Br y I pueden colocarse en cualquier posición del grupo haloalquilo. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen, entre otros: $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$, y $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$. Cada caso de un grupo haloalquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “haloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “haloalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

Tal como se utiliza aquí, el término "heteroalquilo", se refiere a una cadena ramificada o lineal estable no cíclica, o combinaciones de las mismas, incluyendo al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente ser oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente ser cuaternizado. El uno o más heteroátomos O, N, P, S y Si pueden estar colocados en cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los grupos heteroalquilo ejemplares incluyen, entre otros: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, y $-O-CH_2-CH_3$. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Cuando se recite "heteroalquilo", seguido de recitaciones de grupos heteroalquilo específicos, como $–CH_2O$, $–NR^CR^D$, o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $–CH_2O$ o $–NR^CR^D$ no son redundantes ni mutuamente excluyentes. Más bien, los grupos

heteroalquilo específicos se citan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento en el sentido de que excluye a grupos heteroalquilos específicos, como $–CH_2O$, $–NR^CR^D$, o similares. Cada caso de un grupo heteroalquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “heteroalquilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o policíclico (*por ejemplo,* bicíclico o tricíclico) (*por ejemplo,* que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene 6- 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos (“arilo C_6-C_{14}”). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo (“arilo C_6”; *por ejemplo,* fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo (“arilo C_{10}”; *por ejemplo,* naftilo tal como 1–naftilo y 2–naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo (“arilo C_{14}”; *por ejemplo,* antracilo). Un grupo arilo puede describirse como, por ejemplo, un arilo con miembros C_6-C_{10}, en donde el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo distintos de hidrógeno dentro del resto. Los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y tetrahidronaftilo. Cada caso de un grupo arilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, *es decir*, no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo C_6-C_{14} no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo arilo es arilo C_6-C_{14} sustituido.

Como se usa en este documento, “heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros (*p. ej.,* que tiene 6 o 10 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). Grupos heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (*p. ej.,* indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, *es decir,* en el anillo que lleva un heteroátomo (*p. ej.,* 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (*p. ej.,* 5–indolilo). Un grupo heteroarilo puede describirse como, por ejemplo, un heteroarilo con 6-10 miembros, en donde el término "miembros" se refiere a los átomos del

anillo distintos de hidrógeno dentro del resto. Cada caso de un grupo heteroarilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, es decir, no sustituido (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes; por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes o 1 sustituyente.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Otros grupos heteroarilo ejemplares incluyen hemo y derivados de hemo.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_3-C_{10}") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C_3-C_8”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C_3-C_6”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C_3-C_6”). En algunas modalidades, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C_5-C_{10}”). Un grupo cicloalquilo puede describirse como, por ejemplo, un cicloalquilo con miembros C_4-C_7, en donde el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo distintos de hidrógeno dentro del resto. Los grupos cicloalquilo C_3-C_6 ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6) y similares. Los grupos cicloalquilo C_3-C_8 a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C_3-C_6 mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7),

cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), ciclooctenilo (C_8), cubanilo (C_8), biciclo[1.1.1]pentanilo (C_5), biciclo[2.2.2]octanilo (C_8), biciclo[2.1.1]hexanilo (C_6), biciclo[3.1.1]heptanilo (C_7), y similares. Los grupos cicloalquilo C_3-C_{10} de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos cicloalquilo C_3-C_8 antes mencionados, así como ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}), ciclodecenilo (C_{10}), octahidro-1*H*-indenilo (C_9), decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4,5]decanilo (C_{10}) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es monocíclico ("cicloalquilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("cicloalquilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo cicloalquilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillos cicloalquilo. Cada caso de un grupo cicloalquilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, *es decir*, no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido.

"Heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 16 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 8 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 16 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo en donde el punto de unión está en el anillo de cicloalquilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en donde el anillo de heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo de heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos de heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede describirse como, por ejemplo, un heterociclilo de 3 a 7 miembros , en donde el término "miembros" se refiere a los átomos del anillo distintos de hidrógeno, es decir, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio, dentro del resto. Cada caso de un grupo heterociclilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido, *es decir*, no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido")

con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 16 miembros no sustituido. En determinadas modalidades, el grupo heterociclilo es heterociclilo de 3 a 16 miembros sustituido.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo y tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil–2,5–diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, piridinonilo (por ejemplo, 1-metilpiridin2-onilo) y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, piridazinonilo (2-metilpiridazin-3-onilo), pirimidinonilo (por ejemplo, 1-metilpirimidin-2-onilo, 3-metilpirimidin-4-onilo), ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo C_6 (también denominado en el presente documento un anillo de heterociclilo 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares fusionados a un anillo de heterociclilo (también denominado en el presente documento un anillo de heterociclilo 5,5-bicíclico) incluyen, sin limitación, octahidropirrolopirrolilo (por ejemplo, octahidropirrolo[3,4-c]pirrolilo) y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un anillo de heterociclilo (también denominado anillo de heterociclilo de 4,6 miembros) incluyen, sin limitación, diazaspirononanilo (por ejemplo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonanilo). Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un anillo de arilo (también denominado en el presente documento anillo heterociclilo 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un anillo cicloalquilo (también denominado en el presente documento anillo heterociclilo 6,7-bicíclico) incluyen, sin limitación, azabiciclooctanilo (p. ej., (1,5)-8-azabiciclo[3.2.1]octanilo). Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares fusionados a un

anillo cicloalquilo (también denominado en el presente documento anillo heterociclilo 6,8-bicíclico) incluyen, sin limitación, azabiciclononanilo (p. ej., 9-azabiciclo[3.3.1]nonanilo).

Los términos "alquileno", "alquenileno", "alquinileno", "haloalquileno", "heteroalquileno", "cicloalquileno" o "heterociclileno", solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquileno, heteroalquileno, cicloalquilo o heterociclilo, respectivamente. Por ejemplo, el término "alquenileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alqueno. Un grupo alquileno, alquenileno, alquinileno, haloalquileno, heteroalquileno, cicloalquileno o heterociclileno puede describirse como, por ejemplo, un alquileno de C_1-C_6 miembros, alquenileno de C_2-C_6 miembros, alquenileno de C_2-C_6 miembros, haloalquileno de C_1-C_6 miembros, heteroalquileno de C_1-C_6 miembros, cicloalquileno de C_3-C_8 miembros o heterociclileno de C_3-C_8 miembros, en donde el término “miembros” se refiere a los no átomos de hidrógeno dentro del resto. En el caso de grupos heteroalquileno y heterociclileno, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Además, la dirección en la que está escrita la fórmula del grupo de enlace no implica ninguna orientación del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-C(O)_2R'-$ puede representar tanto $-C(O)_2R'-$ como $–R'C(O)_2-$.

Como se usan en el presente documento, los términos "ciano" o "–CN" se refieren a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno mediante un triple enlace, *por ejemplo*, C≡N.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere a –OH.

Como se usa en el presente documento, el término "nitro" se refiere a un sustituyente que tiene dos átomos de oxígeno unidos a un átomo de nitrógeno, por ejemplo, $-NO_2$.

Como se usa en este documento, el término "nucleobase" como se usa en este documento, es un compuesto biológico que contiene nitrógeno que se encuentra unido a un azúcar dentro de un nucleósido: los componentes básicos del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Las nucleobases primarias, o de origen natural, son citosina (ADN y ARN), guanina (ADN y ARN), adenina (ADN y ARN), timina (ADN) y uracilo (ARN), abreviadas como C, G, A, T y U, respectivamente. Debido a que A, G, C y T aparecen en el ADN, estas moléculas se denominan bases de ADN; A, G, C y U se denominan bases de ARN. La adenina y la guanina pertenecen a la clase de moléculas de doble anillo llamadas purinas (abreviadas como R). La citosina, la timina y el uracilo son todas pirimidinas. Otras nucleobases que no funcionan como partes normales del código genético se denominan no naturales. En una modalidad, una nucleobase puede modificarse químicamente, por ejemplo, con un alquilo (por ejemplo, metilo), halo, -O-alquilo u otra modificación.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ácido nucleico" se refiere a ácidos desoxirribonucleicos (ADN) o ácidos ribonucleicos (ARN) y sus polímeros en forma monocatenaria o bicatenaria. El término "ácido nucleico" incluye un gen, ADNc, pre-ARNm o un ARNm. En una modalidad, la molécula de ácido nucleico es sintética (*por ejemplo,* sintetizada químicamente) o recombinante. A menos que se limite específicamente, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos o derivados de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y se metabolizan de una manera similar a los nucleótidos naturales. A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico particular también abarca implícitamente variantes modificadas de forma conservadora de la misma (*por ejemplo,* sustituciones de codones degenerados), alelos, ortólogos, SNP y secuencias de complementariedad, así como la secuencia indicada explícitamente.

Como se usa en el presente documento, "oxo" se refiere a un carbonilo, es decir, -C(O)-.

El símbolo "〰" como se usa en el presente documento en relación con un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) se refiere a un punto de unión a otro resto o grupo funcional dentro del compuesto.

Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en el presente documento, están opcionalmente sustituidos. En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (*por ejemplo,* un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permitido, *por ejemplo,* un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, *por ejemplo,* un compuesto que no sufre transformación espontánea tal como mediante transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, tales como cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dan como resultado la formación de un compuesto estable. La presente descripción contempla cualquiera y todas esas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable.

Opcionalmente, se pueden unir dos o más sustituyentes para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo. Los denominados sustituyentes formadores de anillos se encuentran típicamente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica.

En una modalidad, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionada. En otra modalidad, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a un único miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un solo miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En incluso otra modalidad, los sustituyentes formadores de anillos están unidos a miembros no adyacentes de la estructura base.

Los compuestos aquí proporcionados pueden existir en una o más formas particulares geométricas, ópticas, enantioméricas, diasteriioméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas, incluso, entre otras, a: formas cis y trans; formas E y Z; endoformas y exoformas; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sinn y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas α y β; formas axiales y ecuatoriales; formas de barco, silla, giro, envoltura y media silla; y combinaciones de las mismas, denominadas colectivamente en lo sucesivo "isómeros" (o "formas isoméricas").

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En una modalidad, la estereoquímica representada en un compuesto es relativa en lugar de absoluta. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluida la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw–Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Esta descripción abarca adicionalmente compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Como se usa en el presente documento, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y, por tanto, está en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto

comprende más del 75 % en peso, más del 80 % en peso, más del 85 % en peso, más del 90 % en peso, más del 91 % en peso, más del 92 % en peso, más del 93 % en peso, más del 94 % en peso, más del 95 % en peso, más del 96 % en peso, más del 97 % en peso, más del 98 % en peso, más del 99 % en peso, más del 99,5 % en peso, o más del 99,9 % en peso, del enantiómero. En determinadas modalidades, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en el presente documento, puede estar presente un compuesto enantioméricamente puro con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto R enantioméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto R enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto R y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto S enantioméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto S y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto.

En algunas modalidades, un compuesto diastereoisómero puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto exo diastereométricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto exo diastereométricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto exo diastereométricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto exo y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto endo, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto endo diastereométricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto endo diastereométricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto endo diastereométricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto endo y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto exo, en peso total del compuesto.

En algunas modalidades, un compuesto isoméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto exo isoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto exo

isoméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto exo isoméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto exo y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto endo, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto endo isoméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de un compuesto endo isoméricamente puro. En determinadas modalidades, el compuesto endo isoméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto endo y como máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto exo, en peso total del compuesto.

En determinadas modalidades, el ingrediente activo se puede formular con poco o ningún excipiente o portador.

El compuesto descrito en el presente documento también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el H puede estar en cualquier forma isotópica, incluido ^{1}H, ^{2}H (D o deuterio) y ^{3}H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{16}O y ^{18}O; N puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{14}N y ^{15}N; F puede estar en cualquier forma isotópica, incluidos ^{18}F, ^{19}F y similares.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácidos se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrógenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, yodhídrico o fosfórico y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical*

Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente descripción proporciona compuestos en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que sufren fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

El término "solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) se pueden preparar, *por ejemplo*, en forma cristalina, y se pueden solvatar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto que está asociado con agua. Normalmente, el número de moléculas de agua contenidas en el hidrato de un compuesto está en una proporción definida con el número de moléculas del compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede representarse, por ejemplo, mediante la fórmula general R·x H_2O, en donde R es el compuesto y en donde x es un número mayor que 0. Un compuesto dado puede formar más de un tipo de hidratos, incluyendo, *por ejemplo*, monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, *por ejemplo*, hemihidratos (R·0,5 H_2O)) y polihidratos (x es un número mayor que 1, *por ejemplo*, dihidratos (R·2 H_2O) y hexahidratos (R· 6H_2O)).

El término "tautómero" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio mediante el movimiento de los electrones π y un átomo (normalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante tratamiento con ácido o base. Otro

ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro del fenilnitrometano, que también se forman mediante tratamiento con ácido o base. Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para lograr la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.

Otras definiciones

Las siguientes definiciones son términos más generales utilizados en toda la presente descripción.

Los artículos “un” y “una” se usan para hacer referencia a uno o más de uno (por ejemplo, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento. El término "y/o" significa "y" u "o", salvo que se indique lo contrario.

El término "aproximadamente" se utiliza en el presente documento para significar dentro de los rangos típicos de tolerancias en la técnica. Por ejemplo, “aproximadamente” puede entenderse como aproximadamente 2 desviaciones estándar de la media. En determinadas modalidades, aproximadamente significa $\pm$10 %. En determinadas modalidades, aproximadamente significa $\pm$5 %. Cuando aproximadamente está presente antes de una serie de números o un rango, se entiende que “aproximadamente” puede modificar cada uno de los números de la serie o rango.

"Adquirir" o "adquisición", como se utiliza en este documento, se refiere a obtener posesión de un valor, por ejemplo, un valor numérico, una imagen, o una entidad física (por ejemplo, una muestra), mediante "adquisición directa" o "adquisición indirecta" del valor o entidad física. “Adquirir directamente” significa realizar un proceso (por ejemplo, realizar un método o protocolo analítico) para obtener el valor o la entidad física. “Adquirir indirectamente” se refiere a recibir el valor o la entidad física de otra parte o fuente (por ejemplo, un laboratorio externo que adquirió directamente la entidad física o el valor). Adquirir directamente un valor o entidad física incluye realizar un proceso que incluye un cambio físico en una sustancia física o el uso de una máquina o dispositivo. Ejemplos de adquisición directa de un valor incluyen la obtención de una muestra de un sujeto humano. Adquirir directamente un valor incluye realizar un proceso que utiliza una máquina o dispositivo, por ejemplo, un espectrómetro de masas para adquirir datos de espectrometría de masas.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal como se usan en el presente documento, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto inventivo o una composición farmacéutica del mismo.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "afección", "enfermedad" y "trastorno" se utilizan indistintamente.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, *es decir*, tratar la afección. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la

Fórmula (I), (II) o (III) puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se está tratando, el modo de administración y la edad y salud del sujeto. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, una cantidad eficaz de un compuesto inventivo puede reducir la carga tumoral o detener el crecimiento o la propagación de un tumor.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” puede comprender una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente y se refieren a un compuesto compuesto por residuos de aminoácidos unidos covalentemente mediante enlaces peptídicos. Una proteína o péptido debe contener al menos dos aminoácidos y no se impone ninguna limitación al número máximo de aminoácidos que puede contener. Los polipéptidos incluyen cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Como se usa en el presente documento, el término se refiere tanto a cadenas cortas, a las que también se hace referencia comúnmente en la técnica como péptidos, oligopéptidos y oligómeros, por ejemplo, como a cadenas más largas, a las que generalmente se hace referencia en la técnica como proteínas, de las cuales hay muchos tipos.

"Prevención", "que previene" y "prevenir" como se usan en el presente documento se refieren a un tratamiento que comprende administrar una terapia, por ejemplo, administrar un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III)) antes de la aparición de una enfermedad, trastorno o afección para impedir la manifestación física de dicha enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, "prevención", "que previene" y "prevenir" requieren que los signos o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección aún no se hayan desarrollado o aún no se hayan observado. En algunas modalidades, el tratamiento comprende prevención y en otras modalidades no.

Un "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (*es decir*, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, *por ejemplo*, un sujeto pediátrico (*por ejemplo*, lactante, niño, adolescente) o un sujeto adulto (*por ejemplo,*,

adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos (*p. ej.*, primates (*p. ej.*, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos comercialmente relevantes como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros) y aves (*por ejemplo*, aves comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos y/o pavos). En determinadas modalidades, el animal es un mamífero. El animal puede ser macho o hembra y en cualquier etapa de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de uno o más síntomas, manifestaciones o causas subyacentes de una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, como se describe en el presente documento), por ejemplo, mediante la administración de una terapia, por ejemplo, administrando un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III)). En una modalidad, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección. En una modalidad, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de un manifestación de una enfermedad, trastorno o afección. En una modalidad, el tratamiento comprende reducir, revertir, aliviar, reducir o retrasar la aparición de una causa subyacente de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, "tratamiento", "que trata" y "tratar" requieren que se hayan desarrollado o se hayan observado signos o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. En otras modalidades, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección, por ejemplo, en un tratamiento preventivo. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia. El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia. En algunas modalidades, el tratamiento comprende prevención y en otras modalidades no.

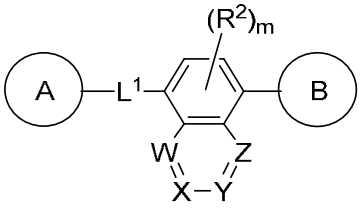
Una “enfermedad proliferativa” se refiere a una enfermedad que se produce debido a una extensión anormal por la multiplicación de células (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada con: 1) la proliferación patológica de células normalmente inactivas; 2) la migración patológica de células desde su ubicación normal (*p. ej.*, metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas de matriz (*por ejemplo*, colagenasas, gelatinasas y elastasas); 4) la angiogénesis patológica como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral; o 5) evasión de la vigilancia inmunitaria del hospedador y eliminación de células neoplásicas. Las

enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cánceres (*es decir*, “neoplasias malignas”), neoplasias benignas y angiogénesis.

Una "enfermedad no proliferativa" se refiere a una enfermedad que no se extiende principalmente a través de la multiplicación anormal de células. Una enfermedad no proliferativa puede estar asociada con cualquier tipo de célula o tipo de tejido en un sujeto. Las enfermedades no proliferativas a modo de ejemplo incluyen enfermedades o trastornos neurológicos (por ejemplo, una enfermedad de expansión repetida); enfermedades o trastornos autoinmunitarios; enfermedades o trastornos de inmunodeficiencia; enfermedades o trastornos por almacenamiento lisosomal; enfermedades o trastornos inflamatorios; afecciones, enfermedades o trastornos cardiovasculares; enfermedades o trastornos metabólicos; afecciones, enfermedades o trastornos respiratorios; enfermedades o trastornos renales; y enfermedades infecciosass.

Compuestos

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de Fórmula (I-a):



(I), o una sal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclílo, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R^1 ; W, X, Y, y Z son cada uno independientemente de $C(R^{3a})$ o N, en donde al menos uno de W, X, Y, y Z es independientemente N; L^1 está ausente, alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^4 es independientemente

hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$, cada R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6 o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

Como se describe generalmente en el presente documento, A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1.

En algunas modalidades, cada uno de A y B es independientemente un anillo monocíclico, por ejemplo, cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico. El anillo monocíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (por ejemplo, aromático). En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo monocíclico que comprende entre 3 y 10 átomos en el anillo (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos en el anillo). En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 4 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 4 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 5 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 5 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 7 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 7 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1.

En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo bicíclico, por ejemplo, cicloalquilo bicíclico, heterociclilo bicíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico. El anillo bicíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (por ejemplo,

aromático). En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo bicíclico que comprende un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro. En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo bicíclico que comprende entre 4 y 18 átomos en el anillo (por ejemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o 18 átomos en el anillo). En algunas modalidades, A es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo monocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 7 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 7 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 9 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 9 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 10 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 10 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 11 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 11 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo bicíclico de 12 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo bicíclico de 12 miembros. En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1.

En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo tricíclico, por ejemplo, cicloalquilo tricíclico, heterociclilo tricíclico, arilo tricíclico o heteroarilo tricíclico. El anillo tricíclico puede ser saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (por ejemplo, aromático). En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo tricíclico que comprende un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo tricíclico que comprende entre 6 y 24 átomos en el anillo (p. ej., 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 átomos en el anillo). En algunas modalidades, A es un anillo tricíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo tricíclico de 8 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo tricíclico de 9 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo tricíclico de 9 miembros. En algunas modalidades, A es un anillo tricíclico de 10 miembros. En algunas modalidades, B es un anillo tricíclico de 10 miembros. En algunas modalidades, A o B son independientemente un anillo tricíclico opcionalmente sustituido con uno o más R^1.

En algunas modalidades, A o B son independientemente cicloalquilo monocíclico, heterociclilo monocíclico, arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, A o B son independientemente cicloalquilo bicíclico, heterociclilo bicíclico, arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, A o B son independientemente cicloalquilo tricíclico, heterociclilo tricíclico, arilo tricíclico o heteroarilo tricíclico. En algunas modalidades, A es heterociclilo monocíclico. En algunas modalidades, B es heterociclilo monocíclico. En algunas modalidades, A es heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, B es heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, A es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, B es

heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, A es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico.

En algunas modalidades, A o B son independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, heterociclilo que comprende uno o más átomos de nitrógeno. El uno o más átomos de nitrógeno del heterociclilo que contiene nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo que contiene nitrógeno es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas modalidades, A o B son independientemente heterociclilo que comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A o B son independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo. En algunas modalidades, el uno o más nitrógenos del heterociclilo que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R^1.

En algunas modalidades, A o B son independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno, por ejemplo, heteroarilo que comprende uno o más átomos de nitrógeno. El uno o más átomos de nitrógeno del heteroarilo que contiene nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo que contiene nitrógeno es monocíclico, bicíclico o tricíclico. En algunas modalidades, A o B son independientemente heteroarilo que comprende al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5 o al menos 6 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heteroarilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heteroarilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heteroarilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heteroarilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo que comprende 4 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A o B son independientemente un heteroarilo que contiene nitrógeno que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo. En algunas modalidades, el uno o más nitrógenos del heteroarilo que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R^1.

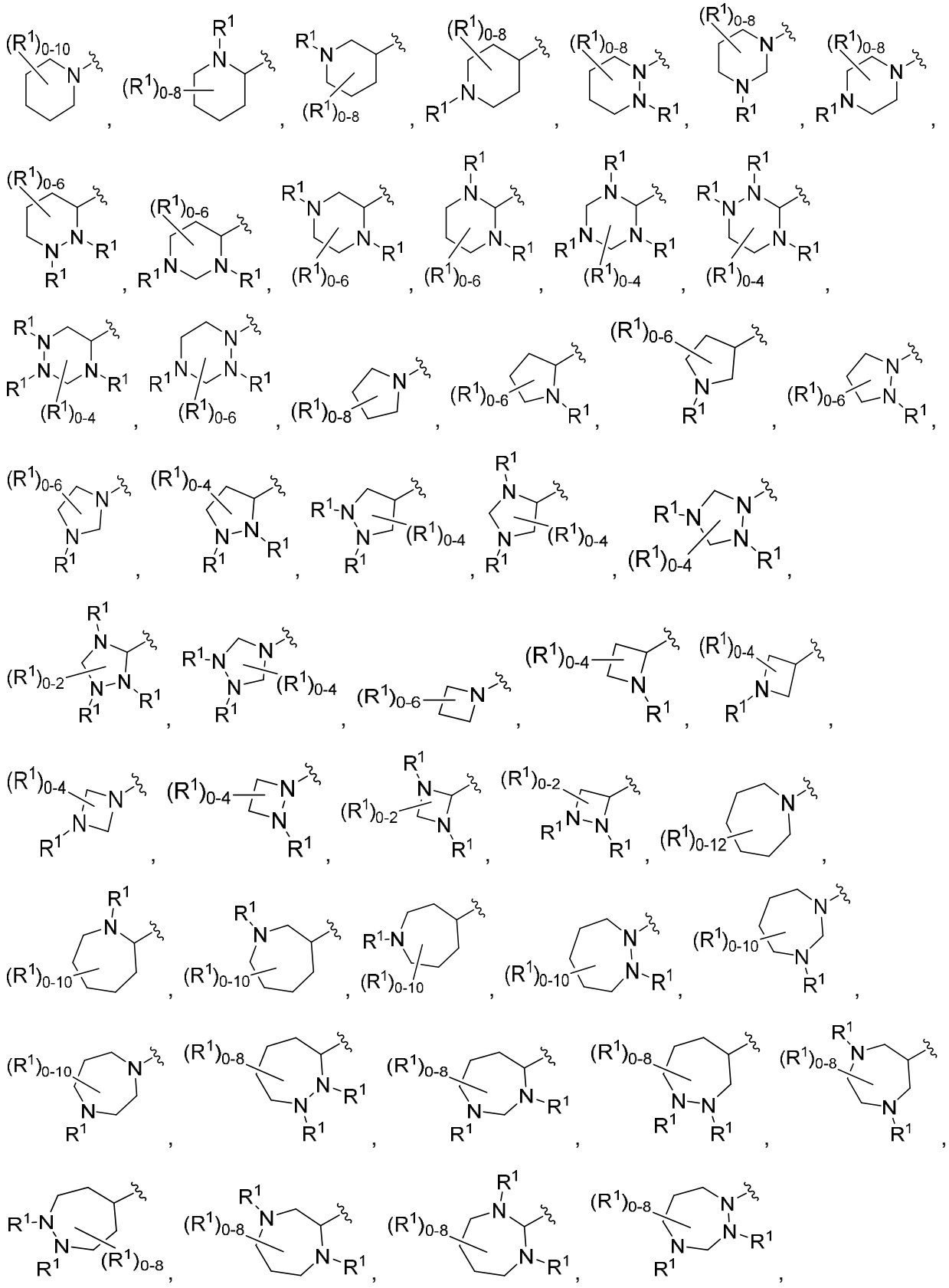
En algunas modalidades, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heterociclilo de 6 miembros que comprende uno o más nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo de 6 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo de 6 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo de 6 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo de 6 miembros que comprende 4 átomos de nitrógeno. El uno o más átomos de nitrógeno del heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas modalidades, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, el uno o más nitrógenos del heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R^1. En algunas modalidades, A es un heterociclilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo.

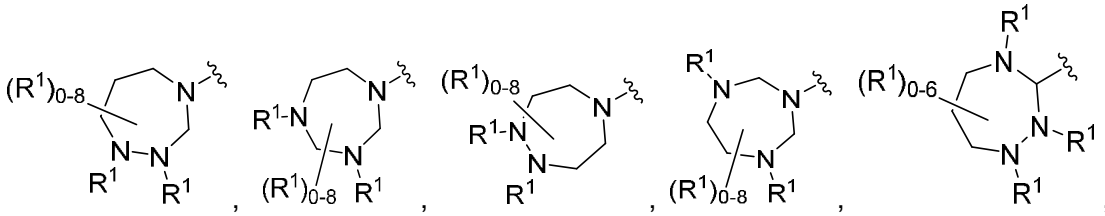
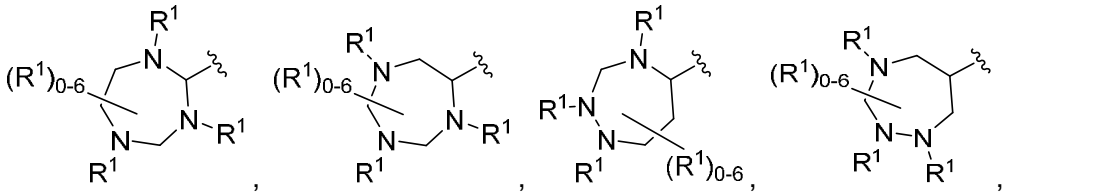
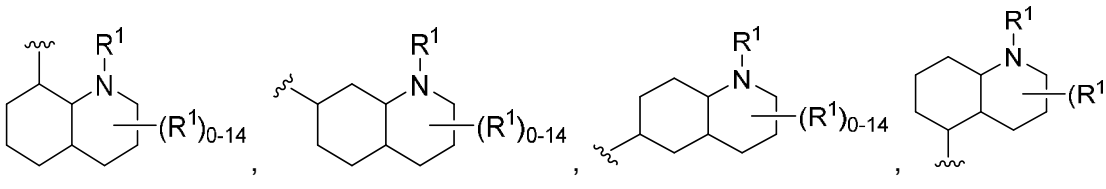
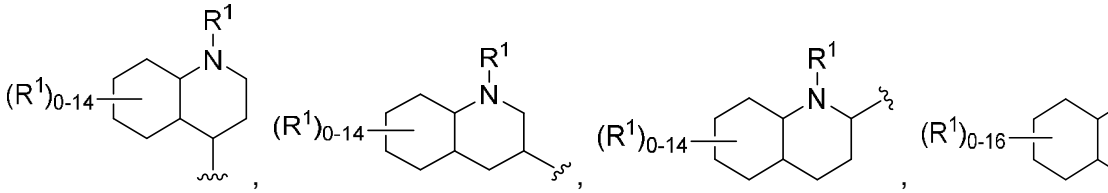
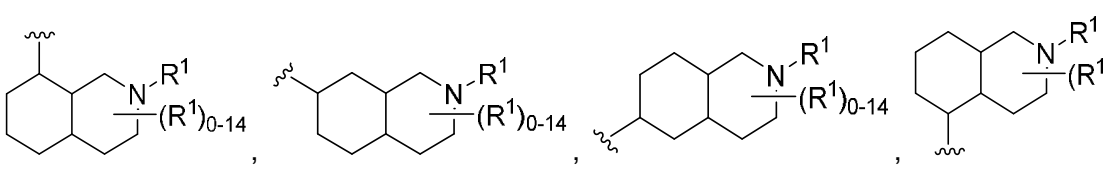
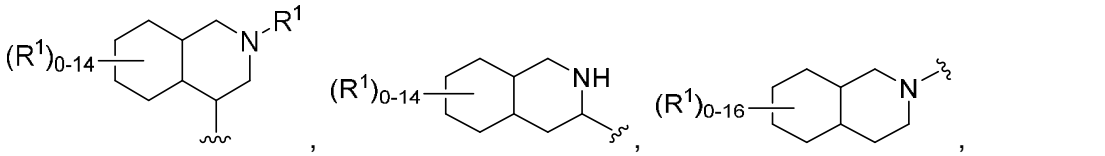
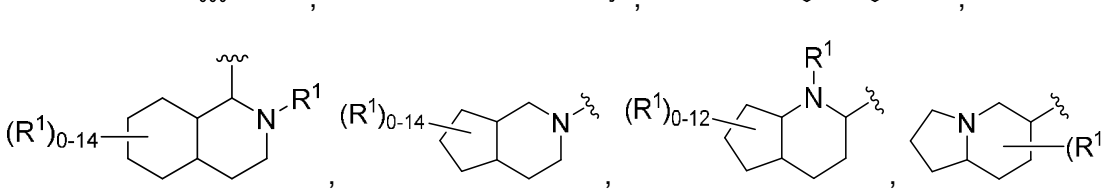
En algunas modalidades, B es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que comprende uno o más nitrógenos. En algunas modalidades, B es heterociclilo de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo de 5 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo de 5 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heterociclilo de 5 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo de 5 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. El uno o más átomos de nitrógeno del heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno pueden estar en cualquier posición del anillo. En algunas modalidades, B es un heterociclilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, B es un heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, el uno o más nitrógenos del heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno está sustituido, por ejemplo, con R^1. En algunas modalidades, B es un heterociclilo o heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno que comprende uno o más heteroátomos adicionales, por ejemplo, uno o más de oxígeno, azufre, boro, silicio o fósforo.

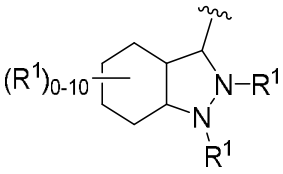
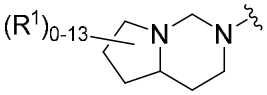
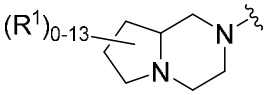
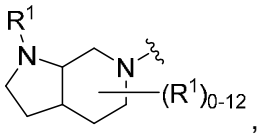
En algunas modalidades, B es un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno de 9 miembros), que está opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 1 átomo de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico de 9 miembros que comprende 4 átomos de nitrógeno. El uno o más átomos de nitrógeno del heteroarilo bicíclico de 9 miembros pueden

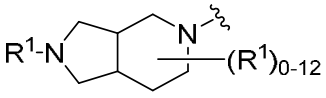
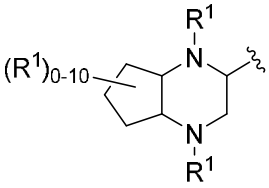
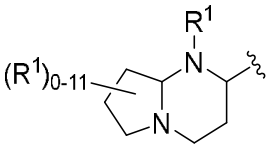
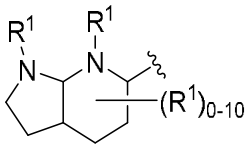
estar en cualquier posición del anillo. En algunas modalidades, B es un heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno o más R^1.

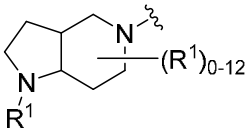
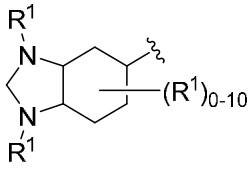
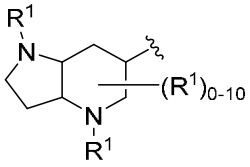
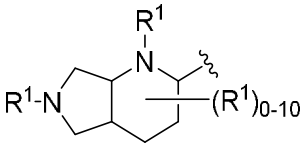
En algunas modalidades, cada uno de A y B se selecciona independientemente de:

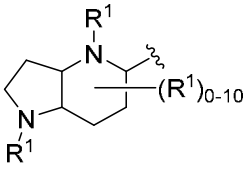
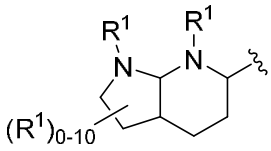
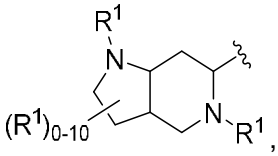
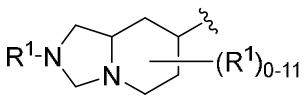


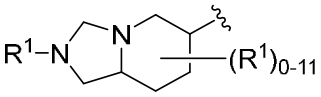
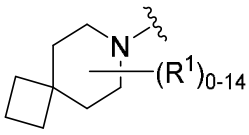
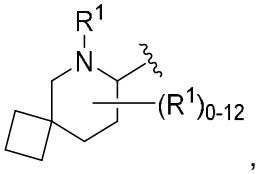
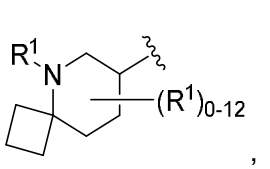








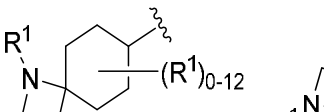

,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

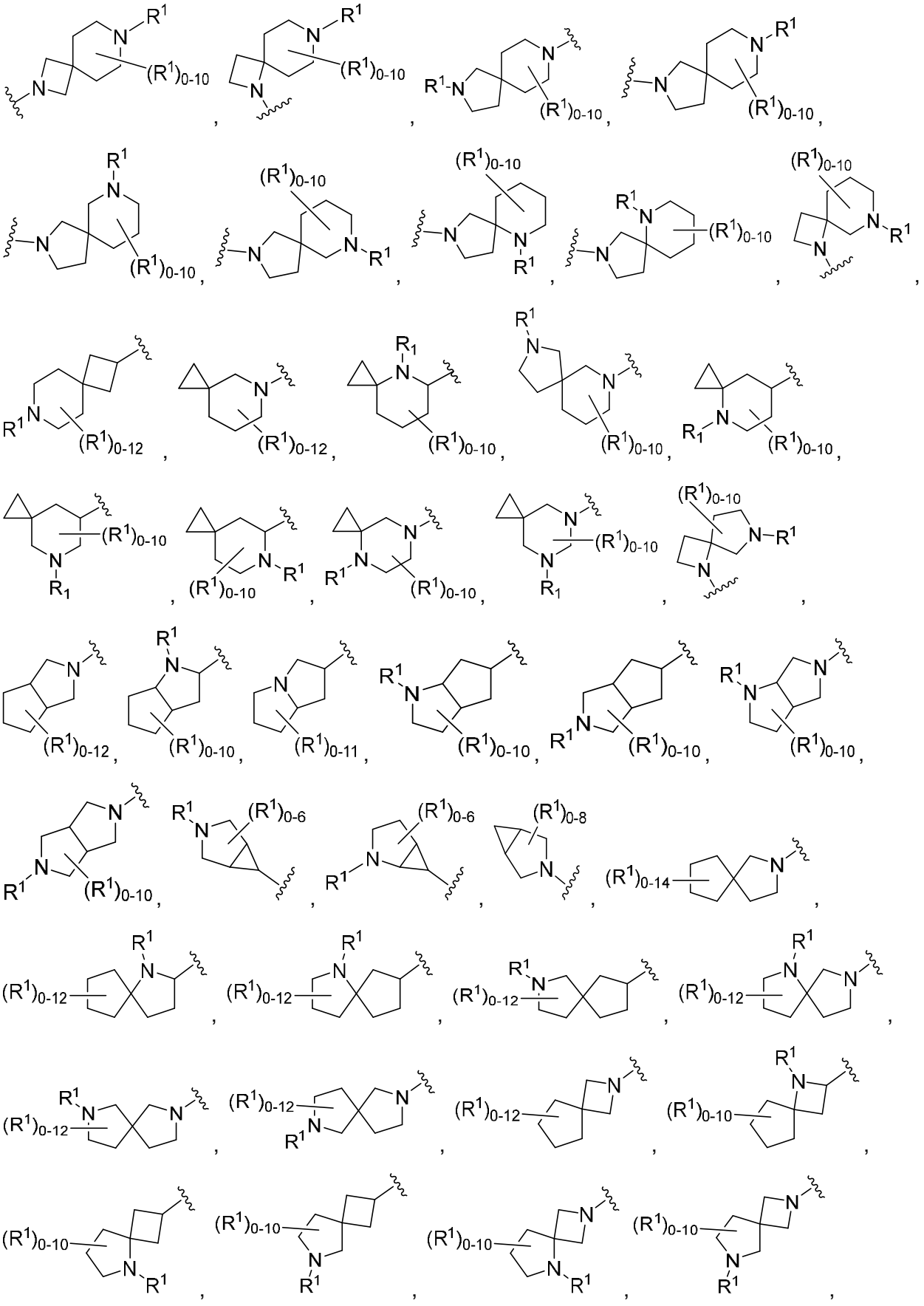
,

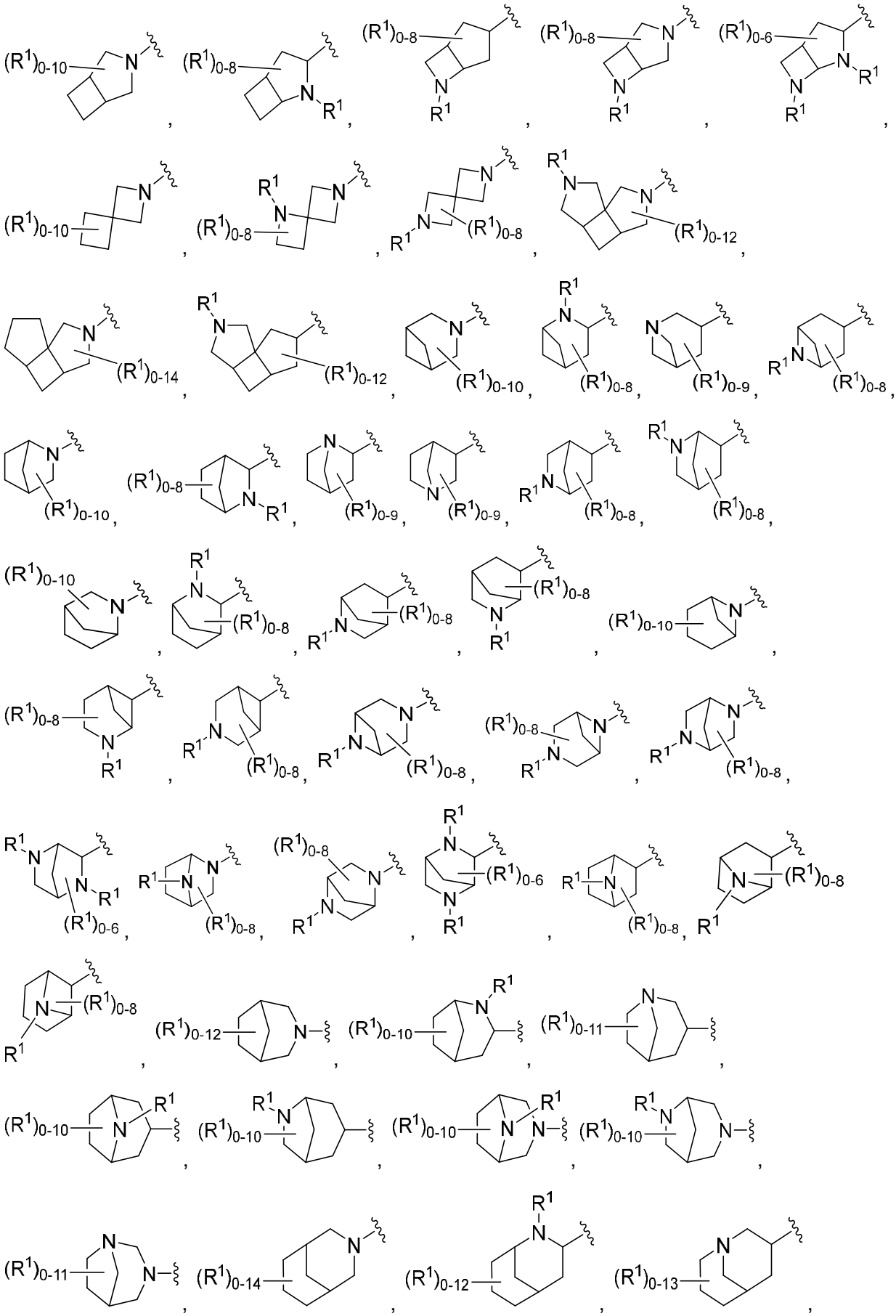
,

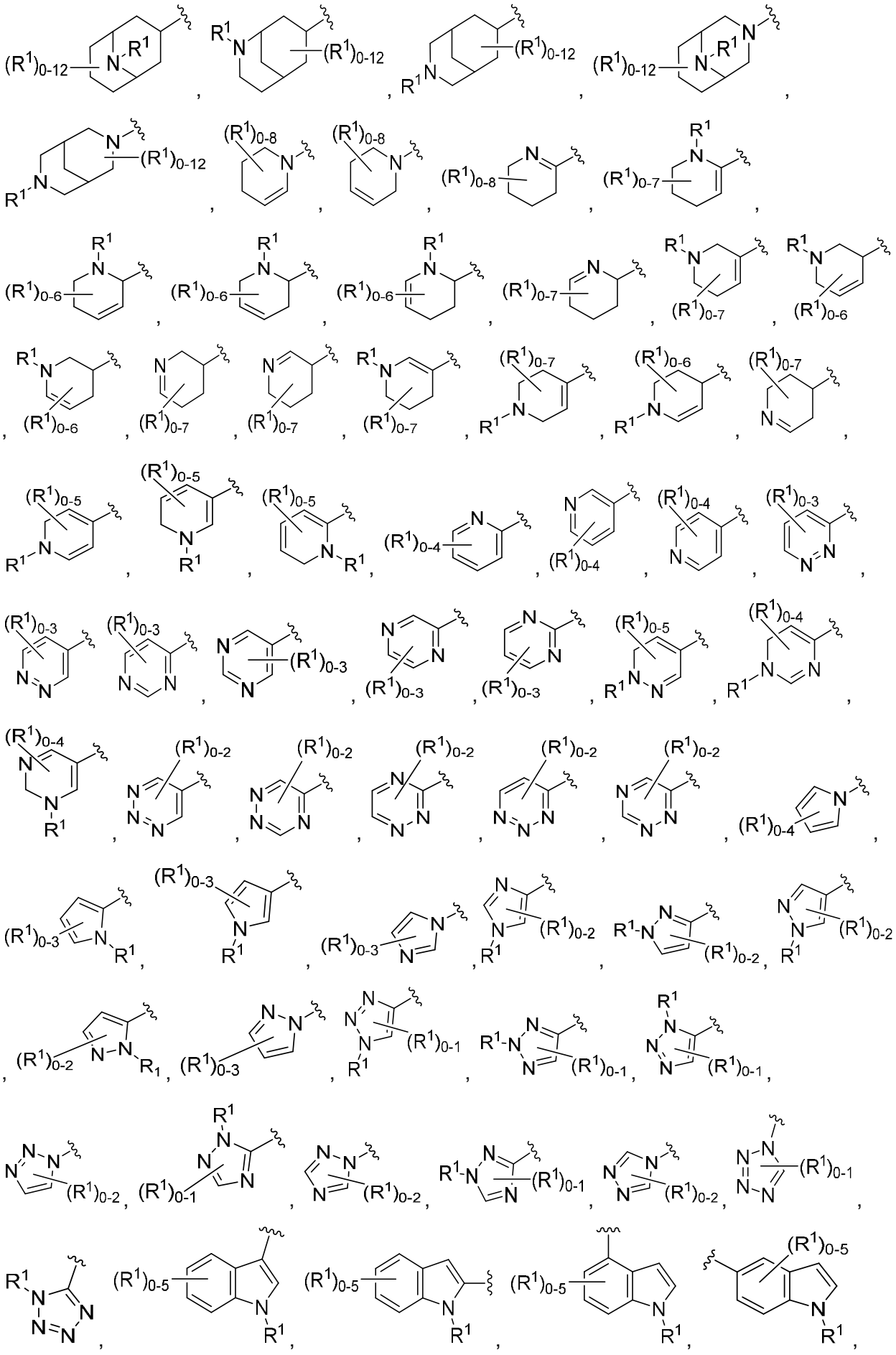
,

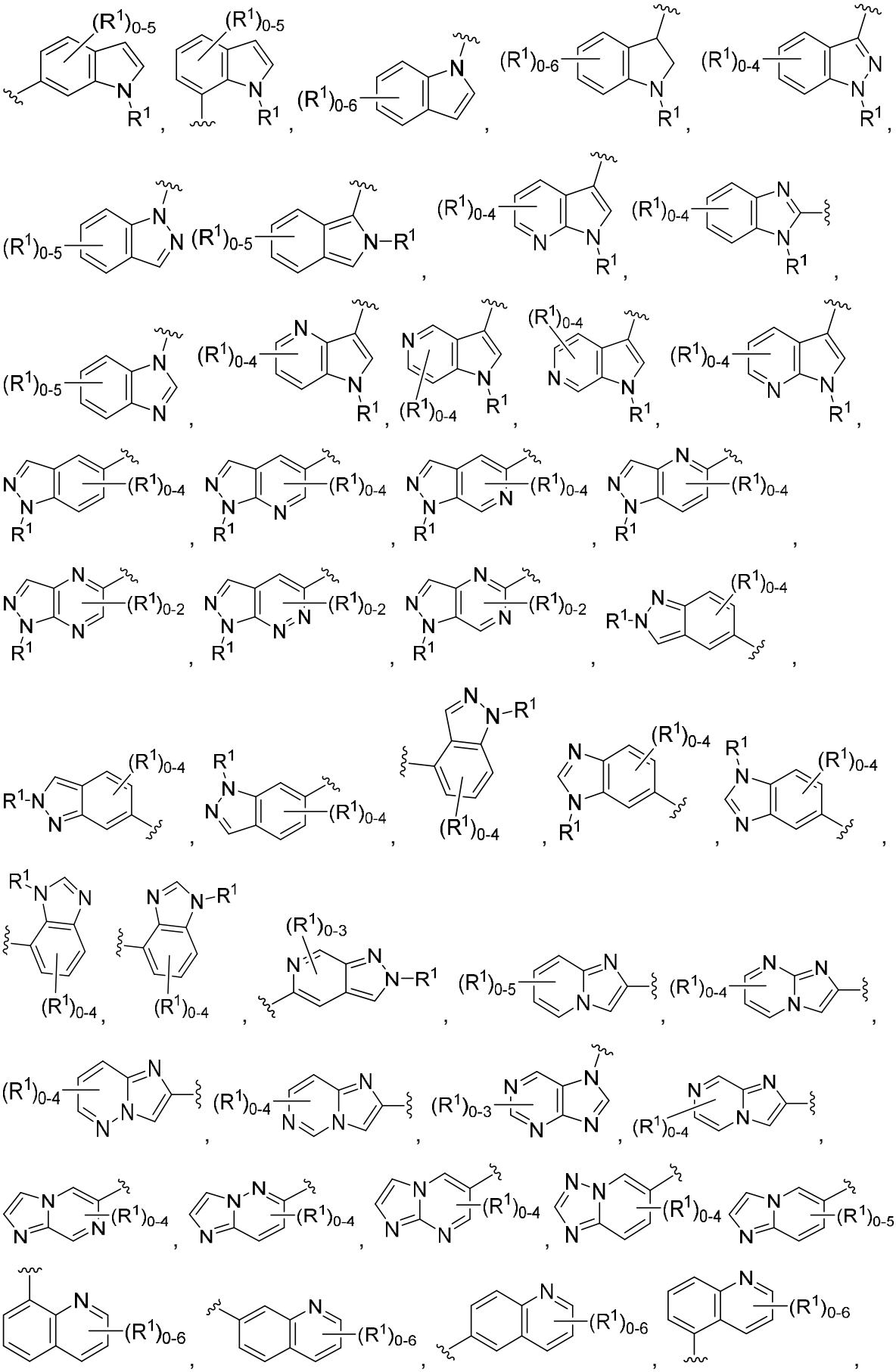
,

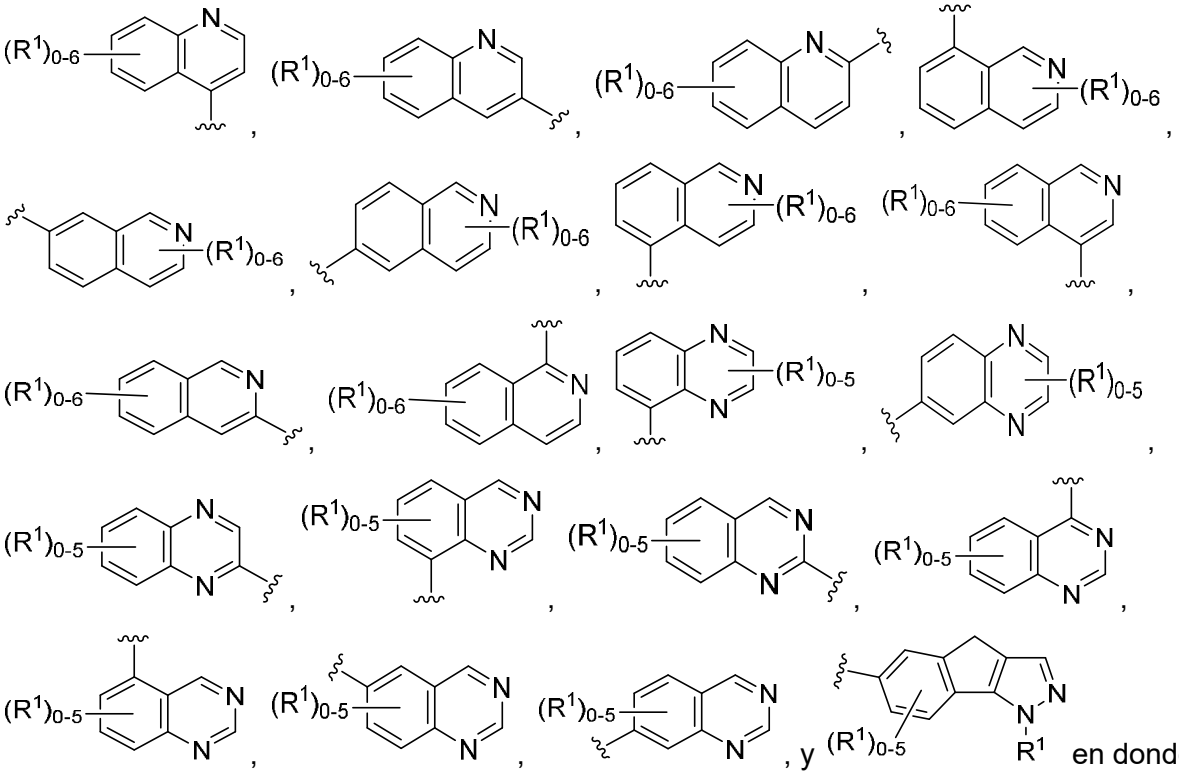
,





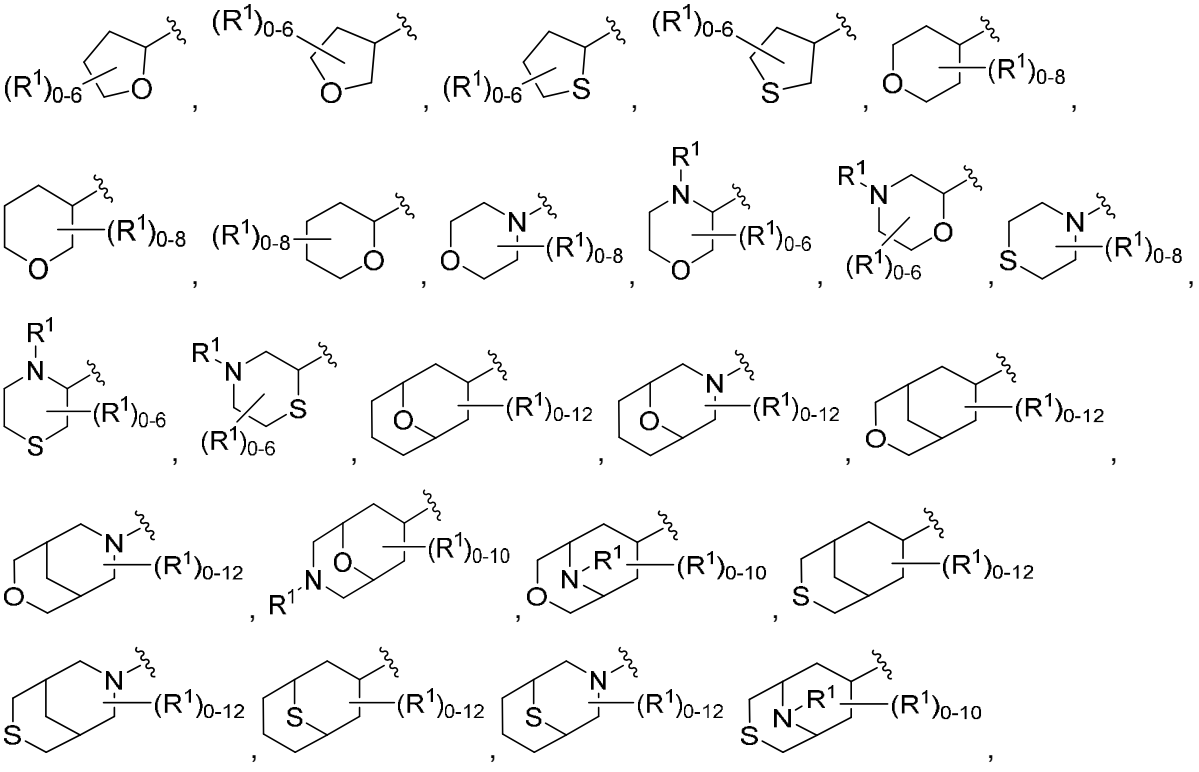


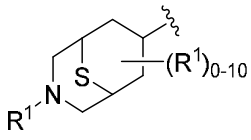
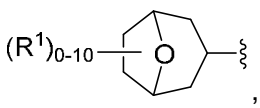
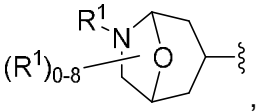
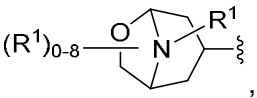
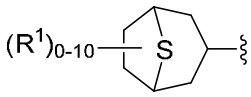
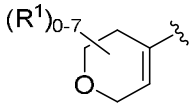
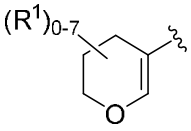
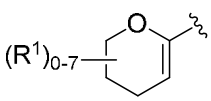
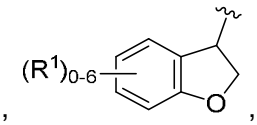
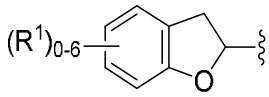
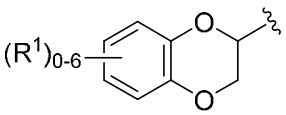
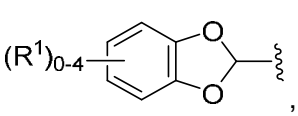
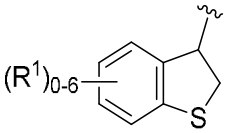
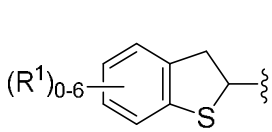
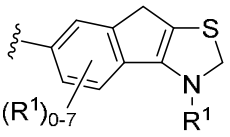
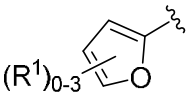
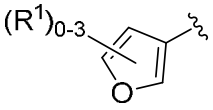
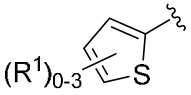
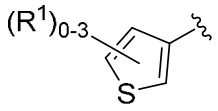
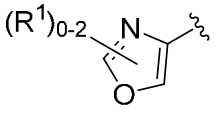
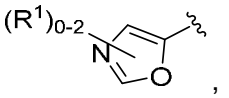
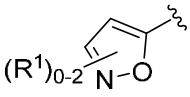
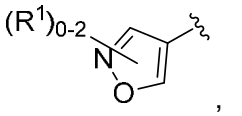
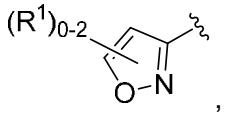
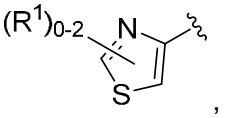
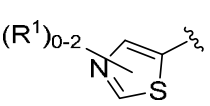
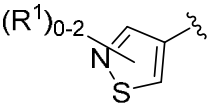
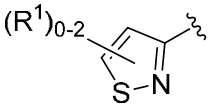
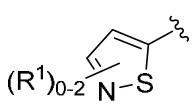
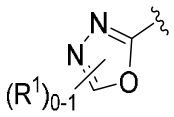
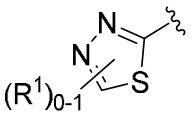
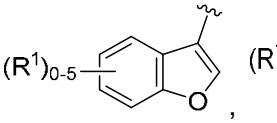
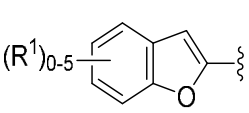
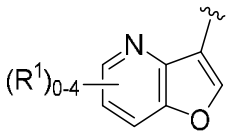
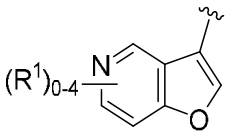
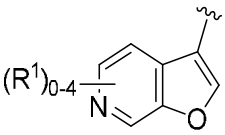
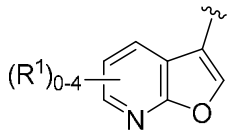
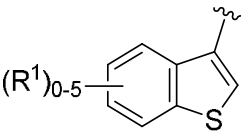
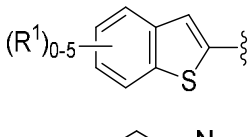
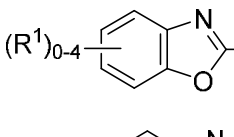
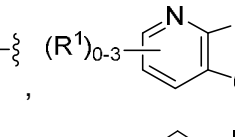
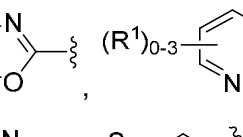
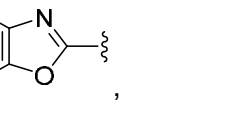
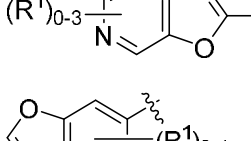
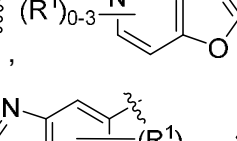
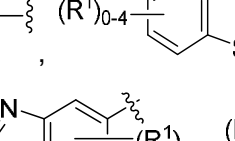
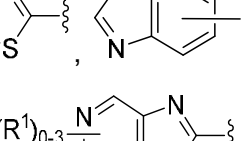
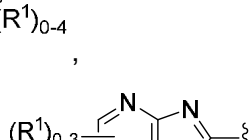
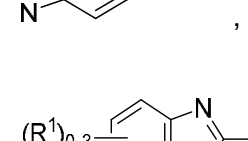
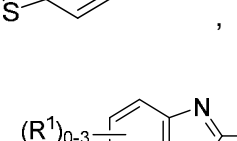
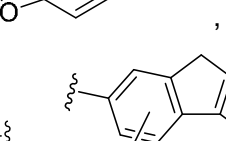
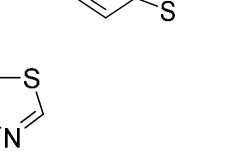
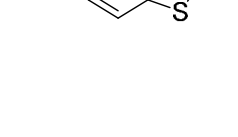
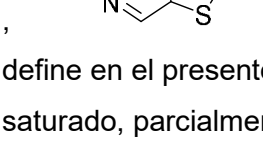
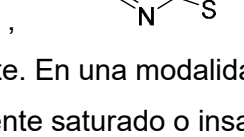
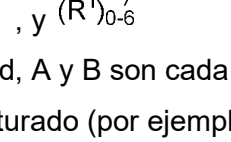
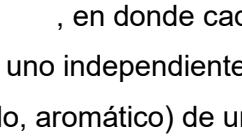
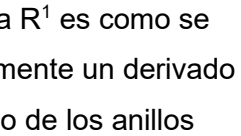




cada R^1 es como se define en el presente. En una modalidad, A y B son cada uno independientemente un derivado saturado, parcialmente saturado o insaturado (por ejemplo, aromático) de uno de los anillos descritos anteriormente. En una modalidad, A y B son cada uno independientemente un estereoisómero de uno de los anillos descritos anteriormente.

En algunas modalidades, cada uno de A y B se selecciona independientemente de:

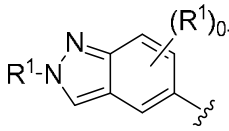
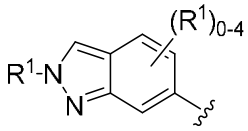
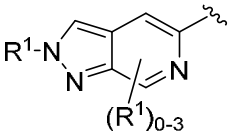
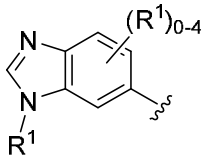
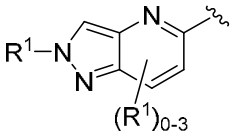
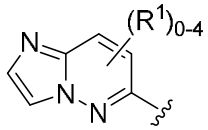
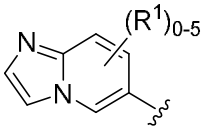
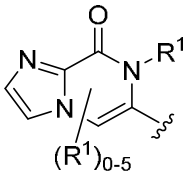
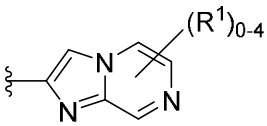
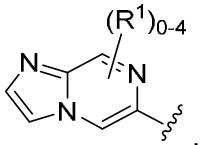
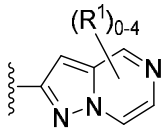
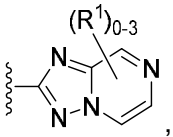
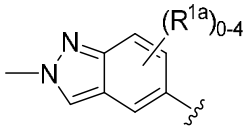
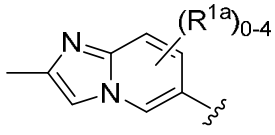
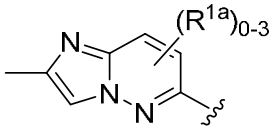
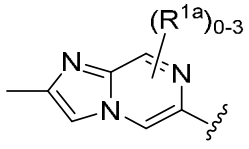
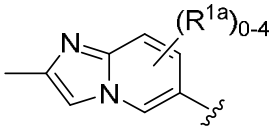


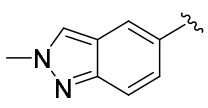
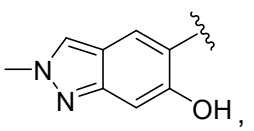
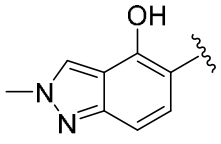
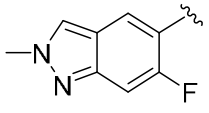
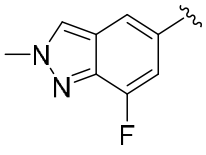
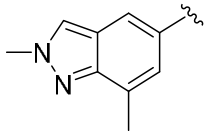
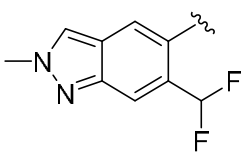
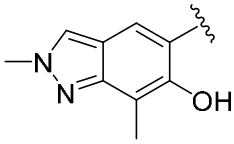
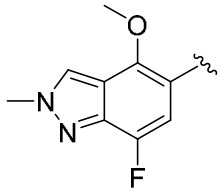
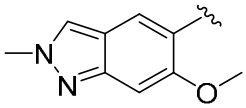
, en donde cada R^1 es como se define en el presente. En una modalidad, A y B son cada uno independientemente un derivado saturado, parcialmente saturado o insaturado (por ejemplo, aromático) de uno de los anillos

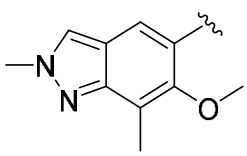
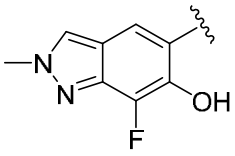
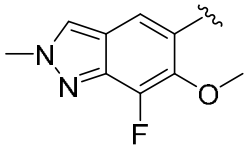
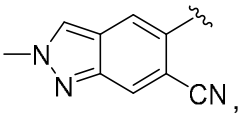
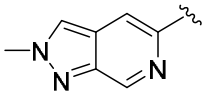
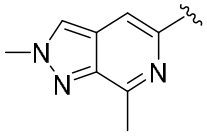
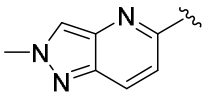
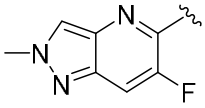
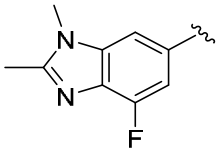
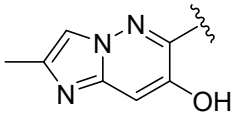
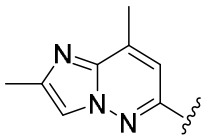
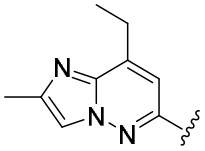
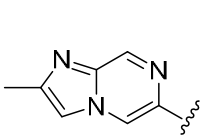
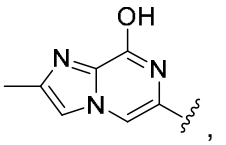
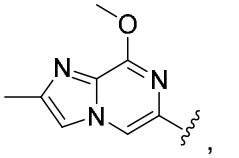
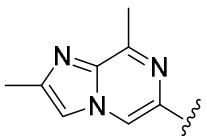
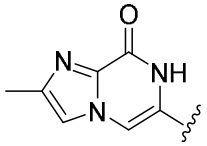
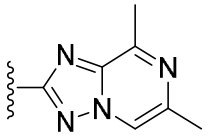
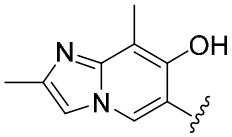
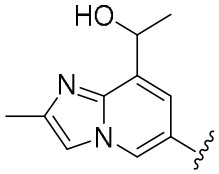
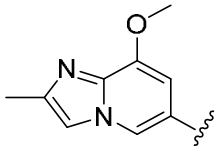
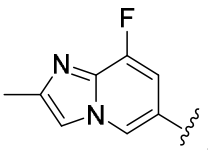
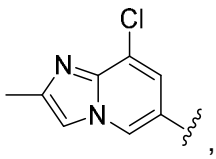
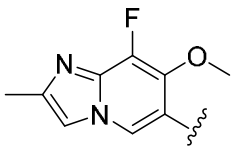
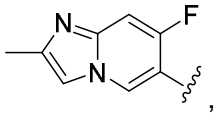
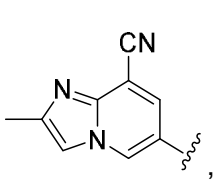
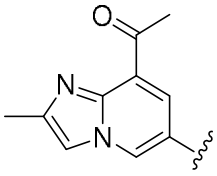
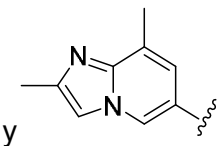
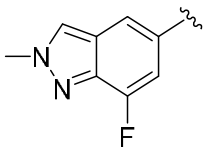
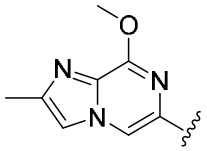
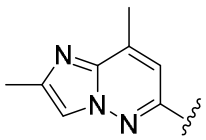
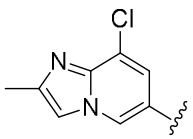
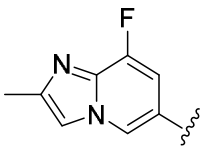
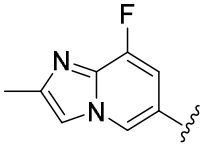
descritos anteriormente. En una modalidad, A y B son cada uno independientemente un estereoisómero de uno de los anillos descritos anteriormente.

En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de

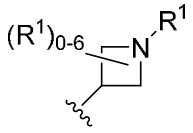
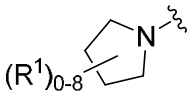
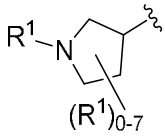
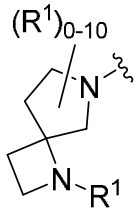
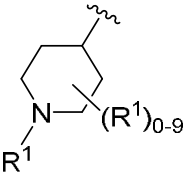
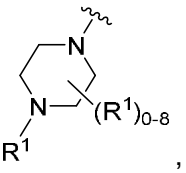
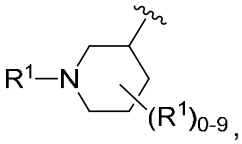
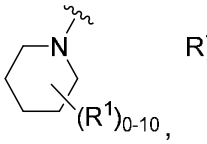
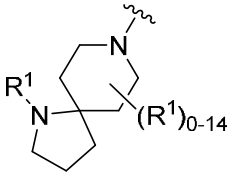
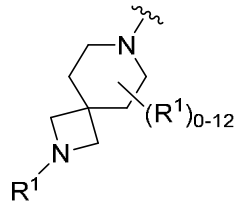
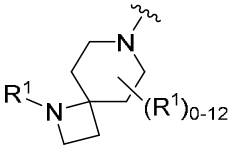
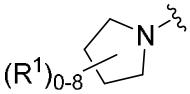
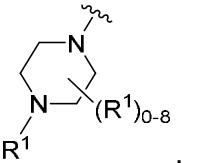
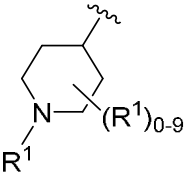
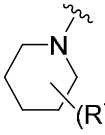
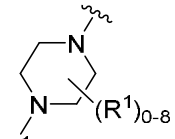
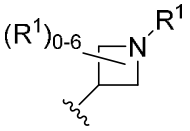
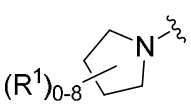
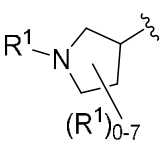
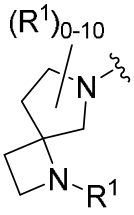
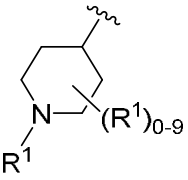
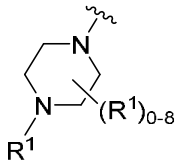
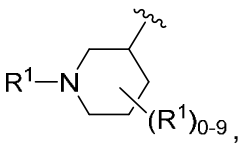
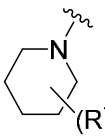
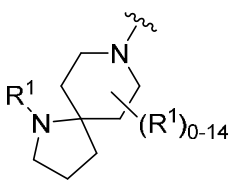
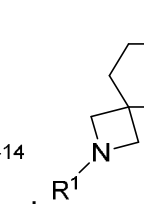
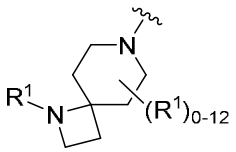
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de  ,  ,  , y  , en donde cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano o–OR^A, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^7. En algunas modalidades, uno de A y B es independientemente  , en donde cada R^{1a} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano o–OR^A, y cada alquilo, heteroalquilo y haloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^7.

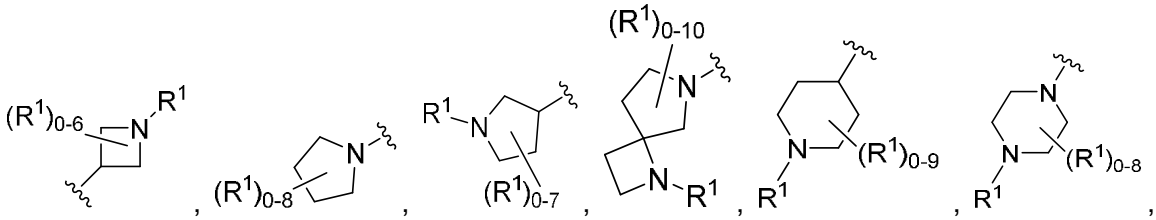
En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de

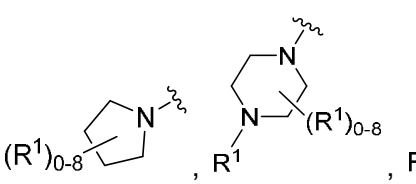
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

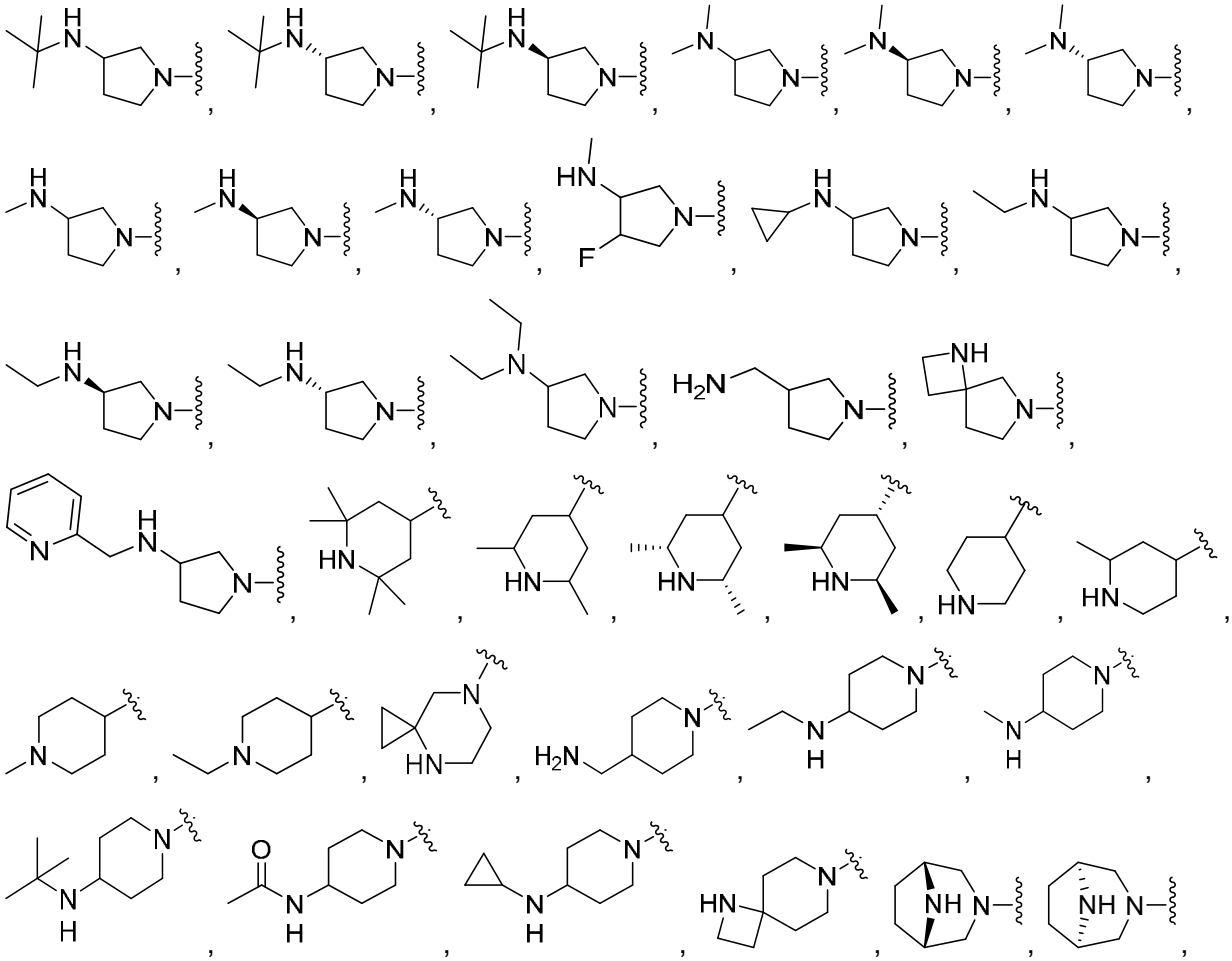
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, uno de A y B es independientemente  .

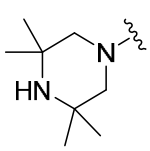
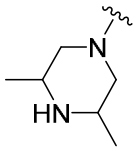
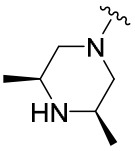
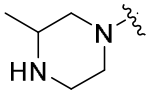
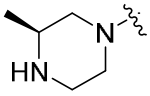
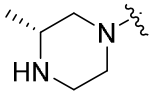
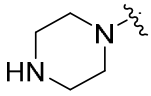
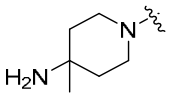
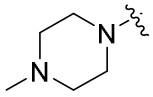
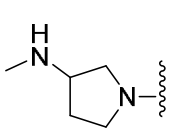
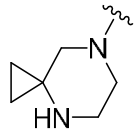
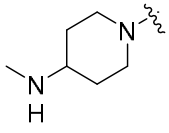
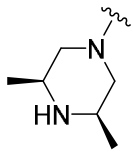
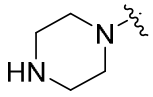
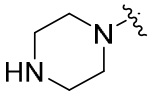
En algunas modalidades, uno de A y B es independientemente un heterociclilo monocíclico o heterociclilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, uno de A y B es independientemente un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades,

uno de A y B es independientemente un heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, uno de A y B se selecciona independientemente de  ,  ,  , y  , en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, uno de A y B es  , en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, A se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y , en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, B se selecciona de



donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, B se selecciona de  en donde R^1 es como se describe en el presente documento. En algunas modalidades, A se selecciona



 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, A se selecciona uno de A y B se selecciona independientemente de  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, uno de A y B es 

Como se describe generalmente en el presente documento, L^1puede estar ausente o referirse a un alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, un grupo -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5.

En algunas modalidades, L^1 está ausente. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6(por ejemplo, alquileno C_1, alquileno C_2, alquileno C_3, alquileno C_4, alquileno C_5 o alquileno C_6). En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6 sustituido, por ejemplo, alquileno C_1-C_6 sustituido por uno o más R^5. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1 sustituido con un R^5. En algunas modalidades, L^1 es-CH_2- (o metileno). En algunas modalidades, L^1 es -C(O)- (o carbonilo).

Como se describe generalmente en el presente documento, L^1 puede estar ausente o referirse a un alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, un grupo -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5.

En algunas modalidades, L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquileno sustituido, por ejemplo, heteroalquileno C_1-C_6 sustituido por uno o más R^5. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende 1 o más heteroátomos. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo. En algunas modalidades, L^1 es -N(R^4)C(O)-. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)N(R^4)-. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)N(H)-.

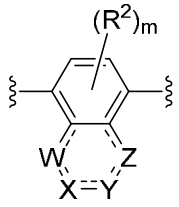
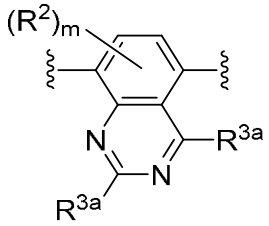
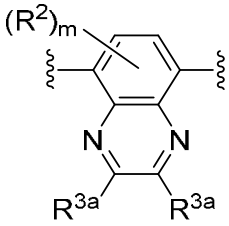
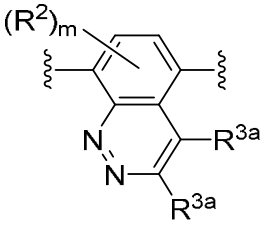
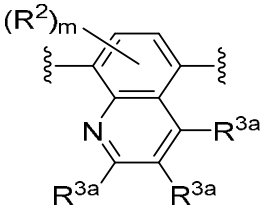
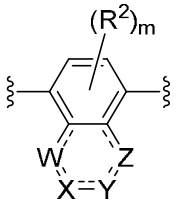
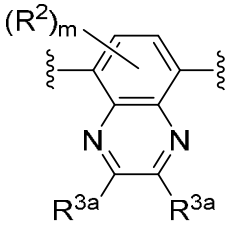
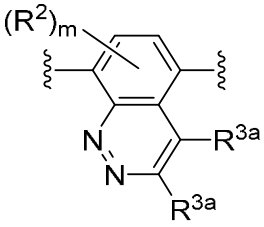
En algunas modalidades, L^1 es nitrógeno que está opcionalmente sustituido con R^4. En algunas modalidades, L^1 es nitrógeno sustituido con R^4. En algunas modalidades, L^1 es -N(R^4)-, por ejemplo, -N(CH_3)-. En algunas modalidades, L^1 es -NH-.

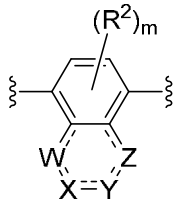
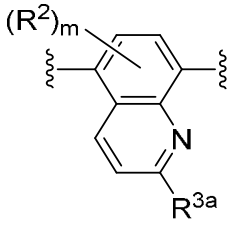
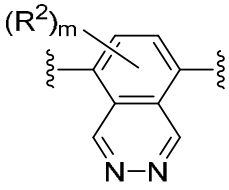
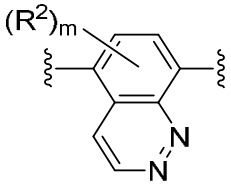
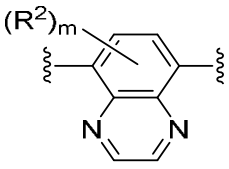
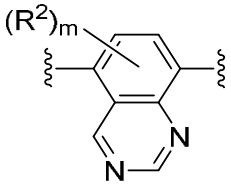
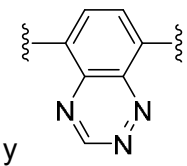
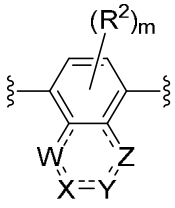
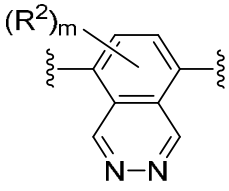
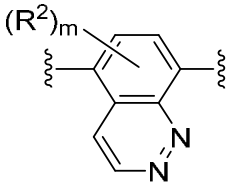
Como se describe generalmente en el presente documento, W, X, Y y Z se refieren cada uno de forma independiente a C(R^{3a}), C(R^{3a})(R^{3b}), N o N(R^{3c}) u O. En algunas modalidades, al menos uno de W, X, Y y Z es N o N(R^{3c}). En algunas modalidades, al menos dos de W, X, Y y Z son N o N(R^{3c}). En algunas modalidades, al menos dos de X, Y y Z son N o N(R^{3c}). En algunas modalidades, al menos uno de Y y Z es N o N(R^{3c}). En algunas modalidades, X es N. En algunas modalidades, X es N(^{R3c}). En algunas modalidades, al menos uno de W, X, Y y Z es O. En algunas modalidades, X es O. En algunas modalidades, X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, X es C(R^{3a})(R^{3b}). En algunas modalidades, Y es N. En algunas modalidades, Y es N(R^{3c}). En algunas modalidades, Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, Y es C(R^{3a})(R^{3b}). En algunas modalidades, Z es N. En algunas modalidades, Z es N(R^{3c}). En algunas modalidades, Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, Z es C(R^{3a})(R^{3b}). En algunas modalidades, dos de X, Y y Z son N, y el otro de X, Y y Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, uno de X, Y y Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, X e Y son cada uno independientemente N, y Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N.

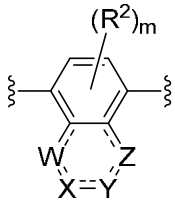
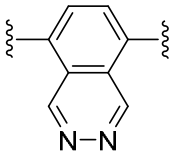
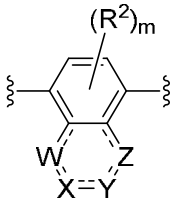
En algunas modalidades, W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH) o C(R^{3a})(R^{3b}) (por ejemplo, CH_2). En algunas modalidades, W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, W es C(R^{3a})(R^{3b}). En algunas modalidades, W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH), dos de X, Y y Z son N, y el otro de X, Y y Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, W es C(R^{3a}) (p. ej., CH), uno de X, Y y Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, X e Y son cada uno independientemente N, y W y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N.

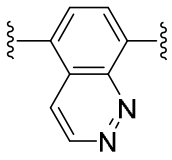
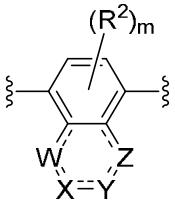
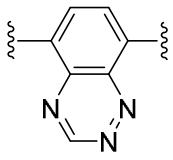
En algunas modalidades, X, Y y Z son cada uno independientemente N o C(R^{3a}), en donde al menos uno de X, Y y Z es N y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser sencillos o dobles enlaces según lo permita la valencia.

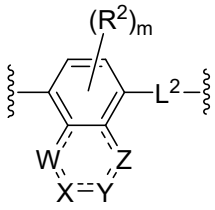
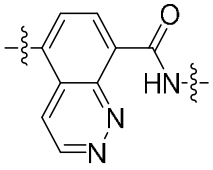
En algunas modalidades, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}) y Z es O. En algunas modalidades, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O, e y es 0. En algunas modalidades, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O y el enlace entre X e Y es un doble enlace. En algunas modalidades, X es C(R^{3a}), Y es C(R^{3a}), Z es O y el enlace entre Y y Z es un enlace sencillo.

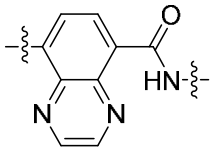
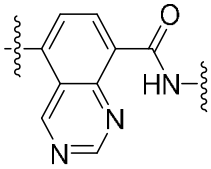
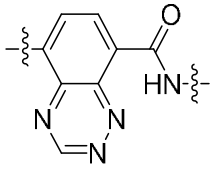
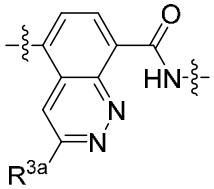
En algunas modalidades,  se selecciona de  ,  ,  , y  , en donde R^{3a} es como se define en el presente documento. En algunas modalidades,  se selecciona de  y  ,, en donde R^{3a} es como se define en el presente documento. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo C_1-C_6 o heteroalquilo C_1-C_6.

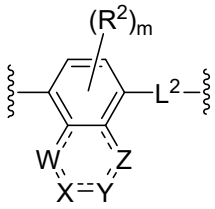
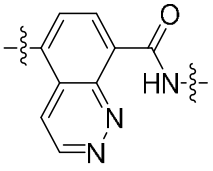
En algunas modalidades,  se selecciona de  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades,  se selecciona de  y  . En

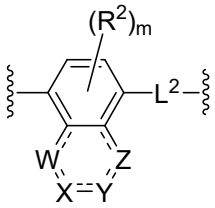
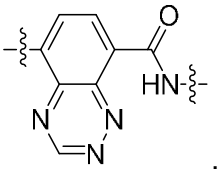
algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades, 

es  . En algunas modalidades,  es  .

En algunas modalidades,  se selecciona de  ,

 ,  ,  ,  , y R^{3a}.

En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,

 es  .

En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6(por ejemplo, $–CF_3$). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido o haloalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es

heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es metilo.

En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo (p. ej., heterociclilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es arilo. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido, alquilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquilen-heteroarilo C_1-C_6 no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es arilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo sustituido con uno o más R^6.

En algunas modalidades, R^1 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BR^C$ (por ejemplo, NH_2 o NMe_2). En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BC(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–SR^E$. En algunas modalidades, R^1 es $–S(O)_xR^D$. En algunas modalidades, R^1 es halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, R^1 es ciano. En algunas modalidades, R^1 es nitro ($-NO_2$). En algunas modalidades, R^1 es oxo.

En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros. El cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más R^6.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^2 es ciano. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es $–OR^A$ (por ejemplo, –OH).

En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^{3a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^{3a}

es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^{3a} es ciano. En algunas modalidades, R^{3a} es $–OR^A$ (por ejemplo, –OH). En algunas modalidades, R^{3a} es $–NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^{3a} es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^{3a} es $–C(O)OR^D$.

En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^4 es haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $–CF_3$ o $–CHF_2$). En algunas modalidades, R^4 es metilo.

En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^5 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^5 es ciano. En algunas modalidades, R^5 es oxo. En algunas modalidades, R^5 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^5 es $–NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^5 es $–C(O)^{RD}$ o $–C(O)OR^{D.}$

En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^6 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^6 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^6 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido, haloalquilo C_1-C_6 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}.

En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo. En algunas modalidades, R^6 es arilo. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas modalidades, R^6 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es heterociclilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es arilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^6 es heteroarilo sustituido con uno o más R^{11}.

En algunas modalidades, R^6 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^6 es ciano. En algunas modalidades, R^6 es oxo. En algunas modalidades, R^6 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^6 es $–NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^6 es $–NR^BC(O)R^D$. En algunas modalidades, R^6 es $–NO_2$. En algunas modalidades, R^6 es $–C(O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^6 es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^6 es $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^6 es $–SR^E$. En algunas modalidades, R^6 es $–S(O)_xR^D$.

En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^7 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^7 es ciano. En algunas modalidades, R^7 es oxo. En algunas modalidades, R^7 es $–OR^{A1}$ (por ejemplo, –OH).

En algunas modalidades, R^{11} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^{11} es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^{11} es haloalquilo C_1-C_6(por ejemplo, $–CF_3$). En algunas modalidades, R^{11} es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es heterociclilo. En algunas modalidades, R^{11} es arilo. En algunas modalidades, R^{11} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{11} es halo. En algunas modalidades, R^{11} es ciano. En algunas modalidades, R^{11} es oxo. En algunas modalidades, R^{11} es $–OR^A$.

En algunas modalidades, R^A es hidrógeno. En algunas modalidades, R^A es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^A es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es arilo. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo. En algunas modalidades, R^A es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^A es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es $C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^A es $–S(O)_xR^D$.

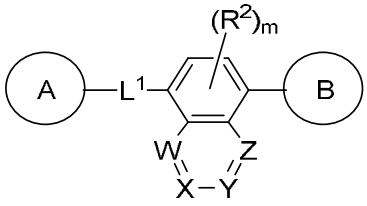
En algunas modalidades, R^B, R^C o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo u $–OR^A$. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, uno de R^B y R^C es hidrógeno, y el otro de R^B y R^C es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^7.

En algunas modalidades, R^D, R^Eo ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), o alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, cada uno de R^D y R^E es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^D y R^E es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^E es hidrógeno. En algunas modalidades, R^D es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^E es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^D es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^E es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^D es heterociclilo. En algunas modalidades, R^E es heterociclilo. En algunas modalidades, R^D es arilo. En algunas modalidades, R^E es arilo. En algunas modalidades, R^D es heteroarilo. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo. En algunas modalidades, R^D es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^E es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^D es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es alquilen-heteroarilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, R^{A1} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{A1} es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo).

En algunas modalidades, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, x es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, x es 0. En algunas modalidades, x es 1. En algunas modalidades, x es 2. En algunas modalidades y es 0 o 1. En algunas modalidades, y es 0. En algunas modalidades, y es 1.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I):



(I), o una sal, un solvato, un hidrato, un tautómero o un esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1.

W, X, Y y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es independientemente N;

L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo,arilo, alquileno-arilo C_1 -C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, heteroarilo, alquileno-heteroarilo C_1-C_6, alquenilen-heteroarilo C_2-C_6, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o

dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6;

cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, u $–OR^A$;

R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$;

cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $– C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$;

cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo,arilo, heteroarilo, halo, ciano,

oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11};

cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)^{RD}$, o $–S(O)_xR^D$;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo o $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7;

cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo u $–OR^{A1}$;

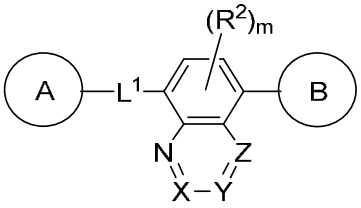
cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u$–OR^A$;

cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

m es 0, 1 o 2; y

x es 0, 1 o 2

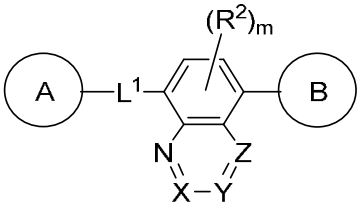
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-a):



(I-a), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$, $C(R^{3a})(R^{3b})$, N, $N(R^{3c})$, u O, en donde al menos uno de X, Y, y Z es N, $N(R^{3c})$, u O, y los enlaces en el anillo que comprende X, Y y Z pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia.; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o-$C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es indpendientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo

C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; o cada uno de R^{3a} y R^{3b}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo oxo; R^{3c} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es C_1-C_6-alkyl, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquil, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

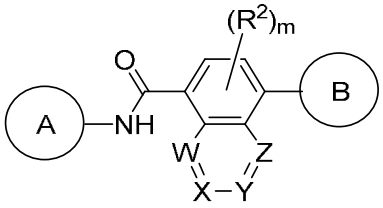
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula (I-b):



(I-b) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada

alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; o cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

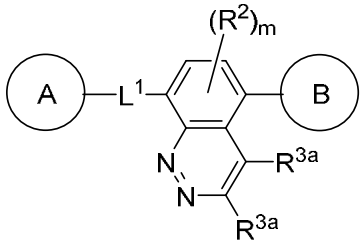
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-c):



(I-c), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; W, X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6,

heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; o cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroario, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

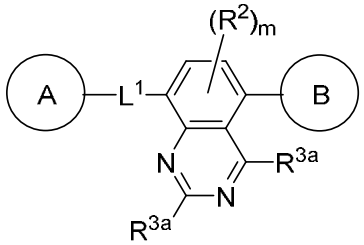
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-d):



(I-d), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independentemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo,

heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

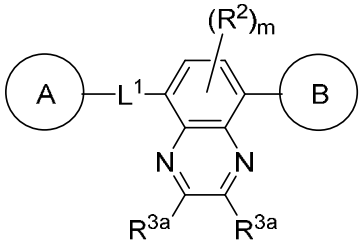
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-e):



(I-e), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, o $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

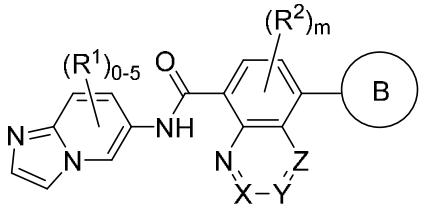
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-f):



(I-f), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, –OR^A, NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o –OR^{A1}; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u –OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R^D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, o –OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7

miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

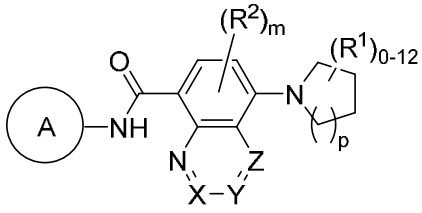
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-g):



(I-g), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es independientemente N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

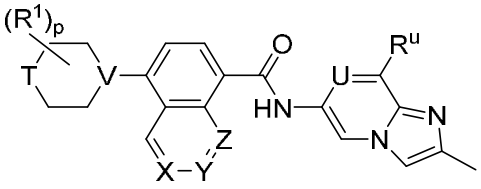
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-h):



(I-h), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es independientemente N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1- C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,

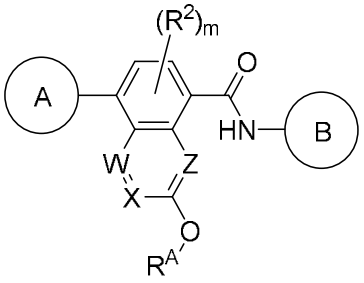
cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; p es 1, 2, 3 o 4; y x es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-i):



(I-i), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: X, Y y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}) o N, en donde al menos uno de X, Y y Z es N; T es N(R^1) o C(R^1)$_2$; U y V son cada uno independientemente N o C; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, o $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; R^U es halo, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; y p es 0, 1 o 2.

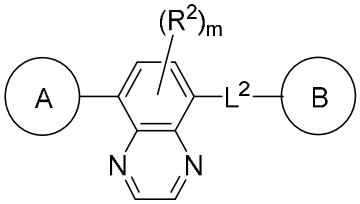
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-j):



(I-j), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; W, X, y Z son cada uno independientemente $C(R^{3a})$ o N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; R^{3a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; o cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo, alquilen-heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo

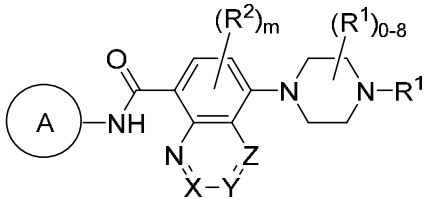
C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; x es 0, 1, o 2; e y es 1.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-k):



(I-k), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^2 está ausente, es C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarili, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, –OR^A, NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o –OR^{A1}; cada R^{11} es independiente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u –OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R^D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u –OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente

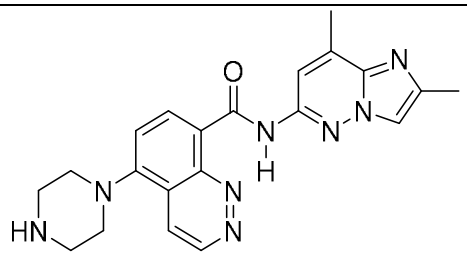
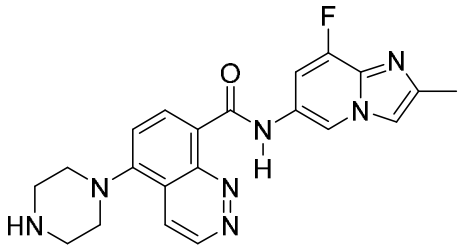
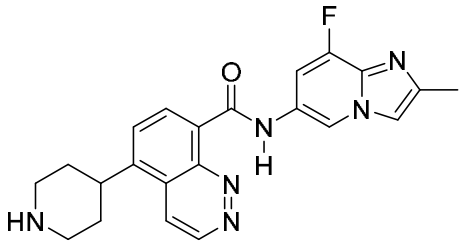
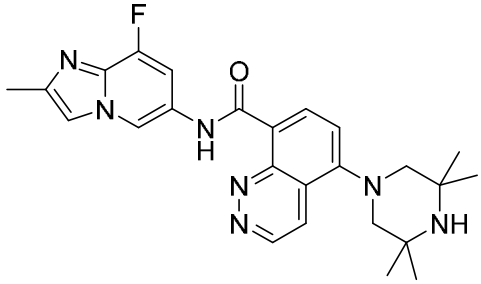
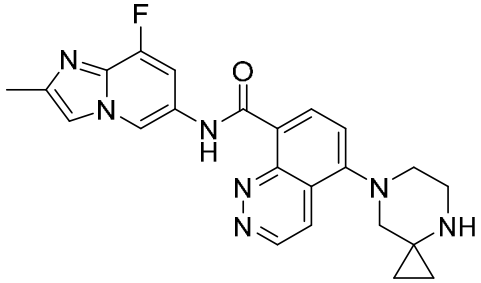
hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

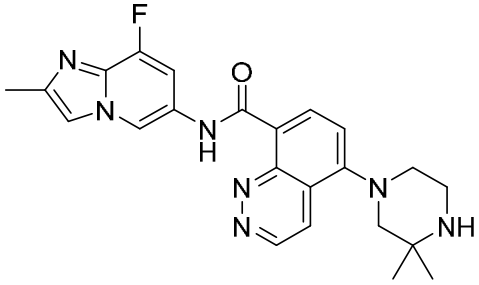
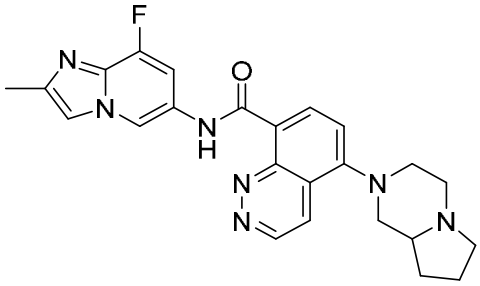
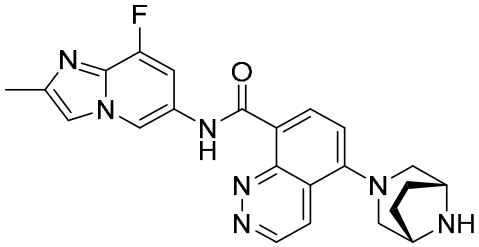
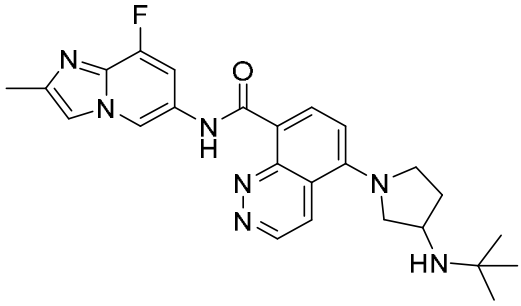
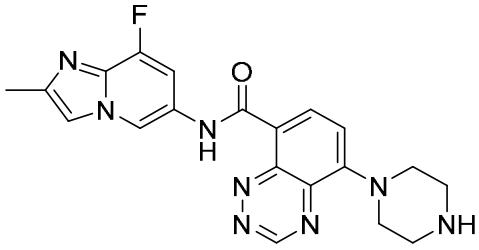
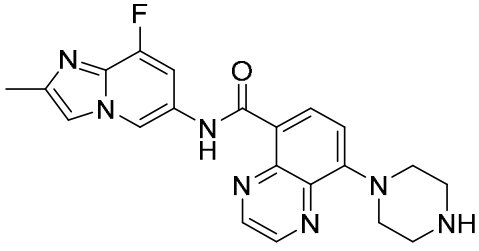
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (I-I):  (I-I), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; X, Y, y Z son cada uno independientemente C(R^{3a}) o N, en donde al menos uno de X, Y, y Z es independientemente N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1- C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, NR^BR^C, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^{3a} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, u $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, u $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,

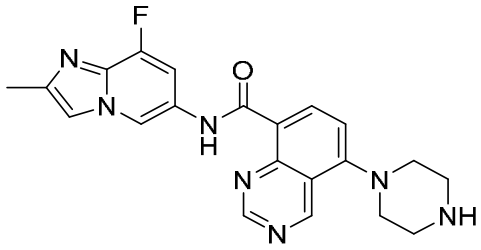
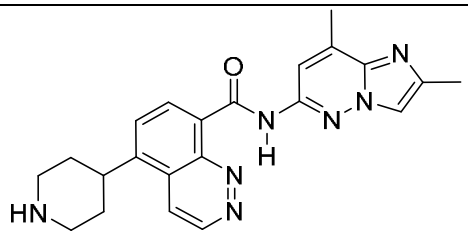
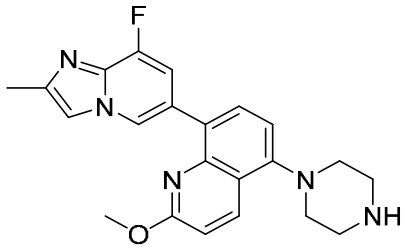
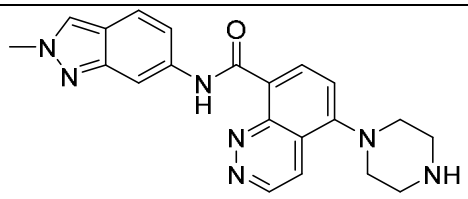
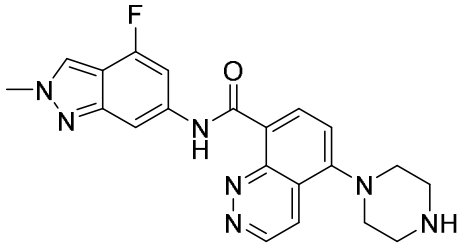
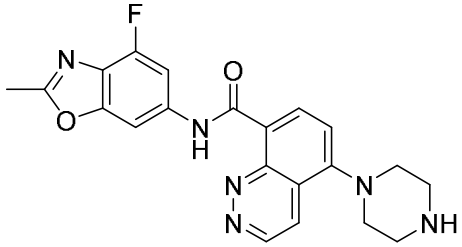
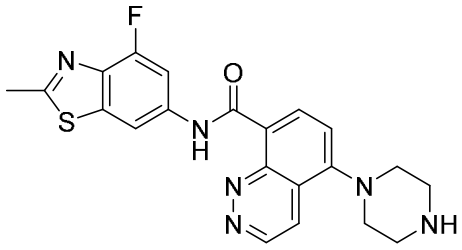
cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; m es 0, 1 o 2; y x es 0, 1 o 2.

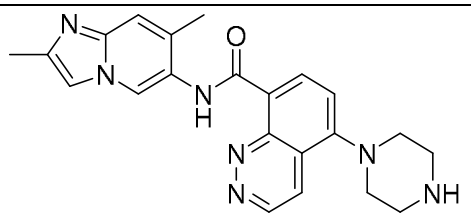
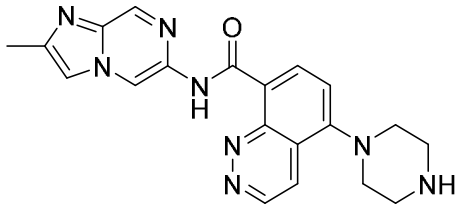
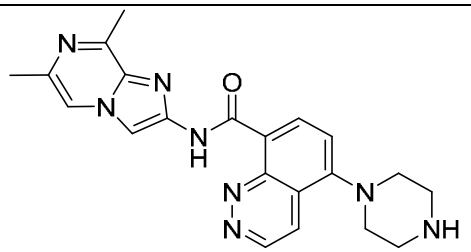
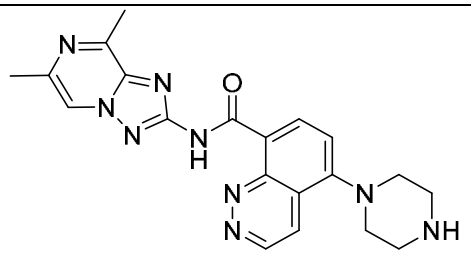
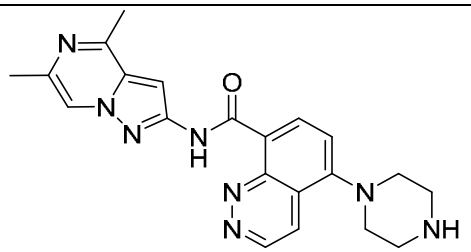
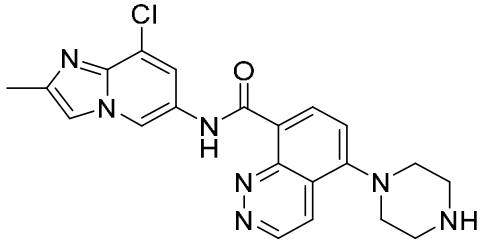
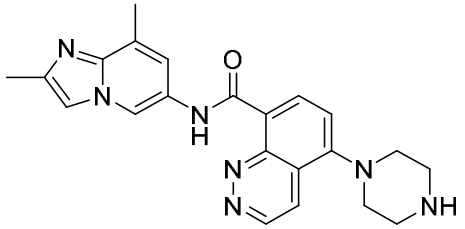
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

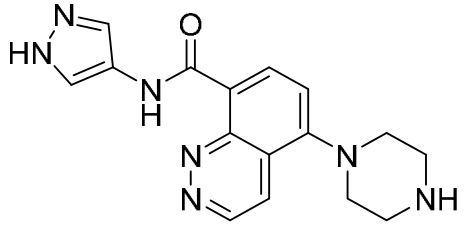
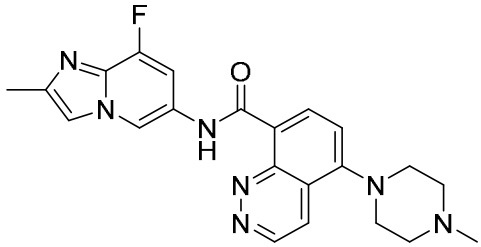
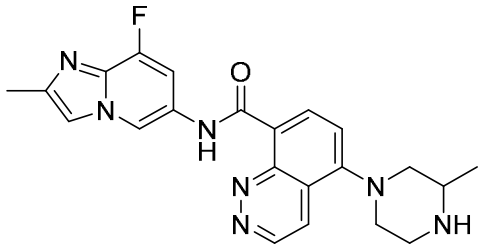
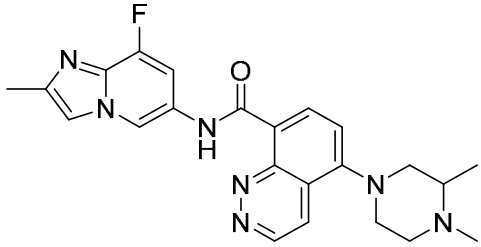
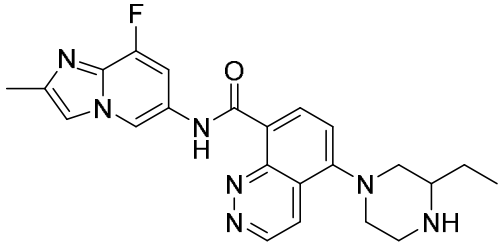
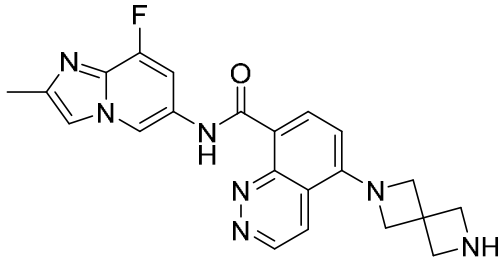
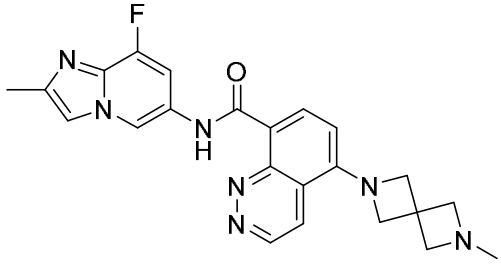
Tabla 1: Compuestos ejemplares de Fórmula (I)

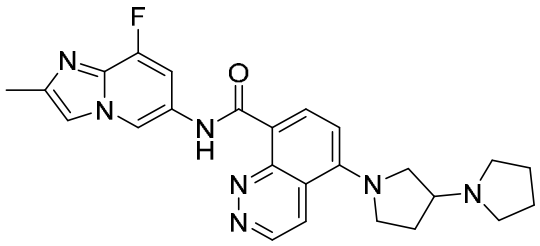
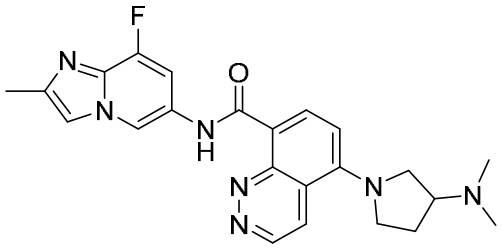
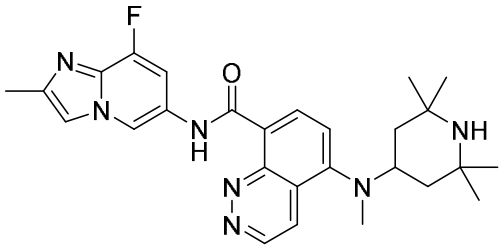
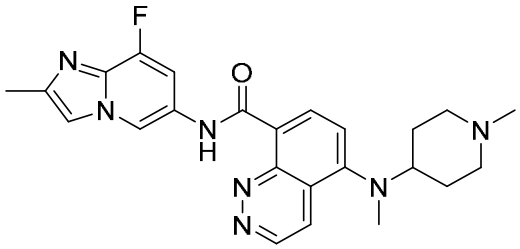
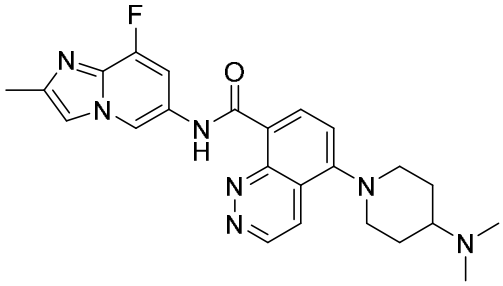
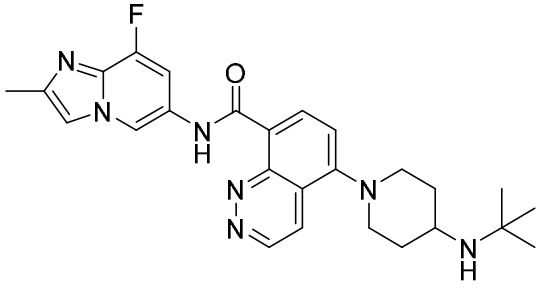
Compuesto n.°	Estructura
100	
101	
103	
104	
105	

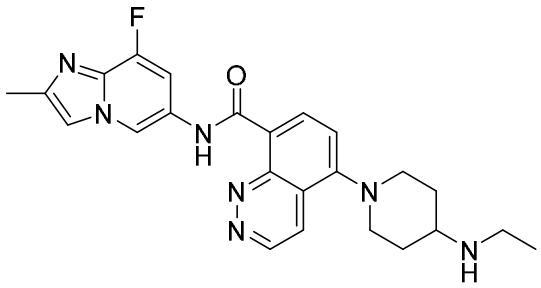
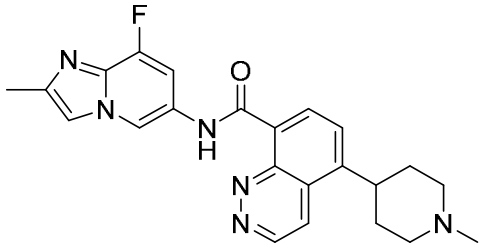
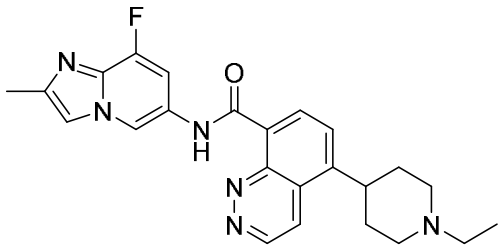
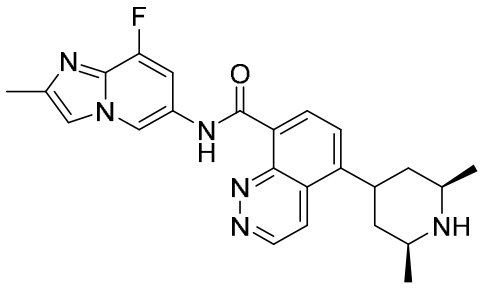
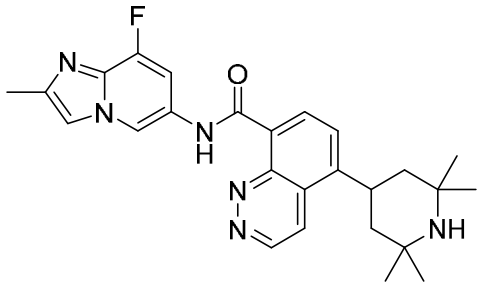
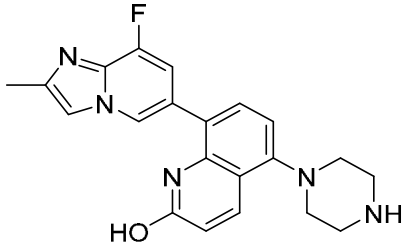
106	
107	
108	
109	
110	
111	

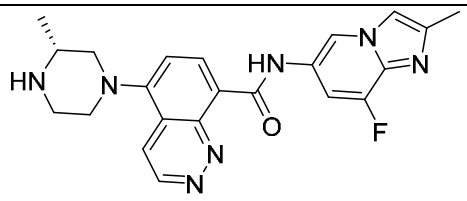
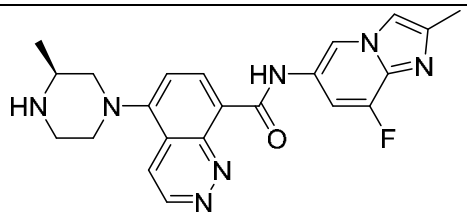
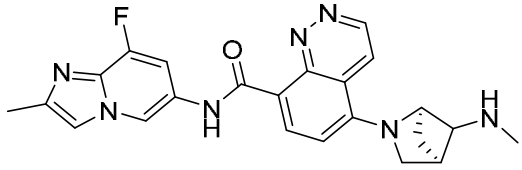
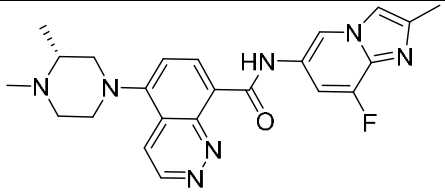
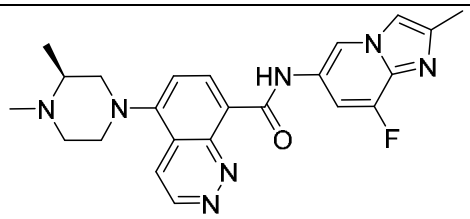
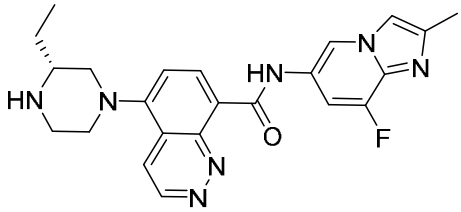
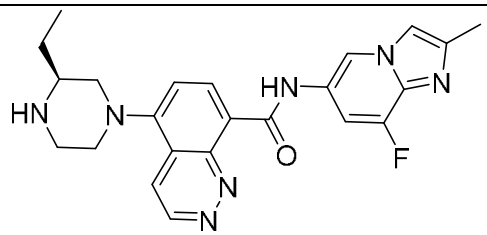
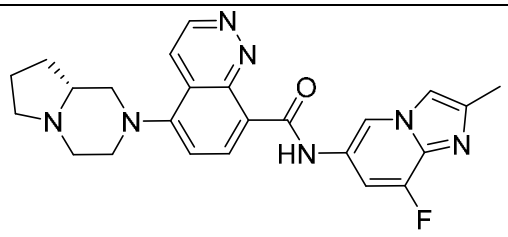
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

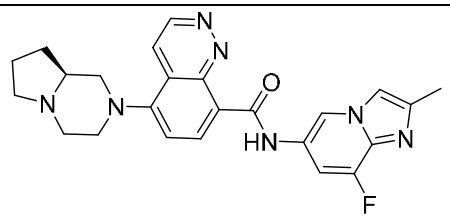
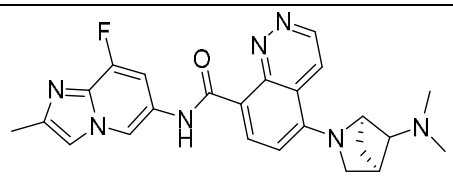
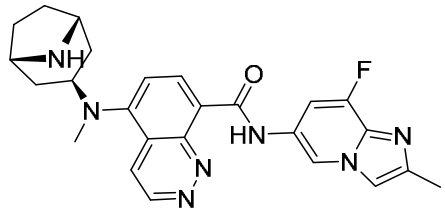
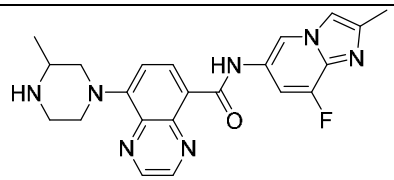
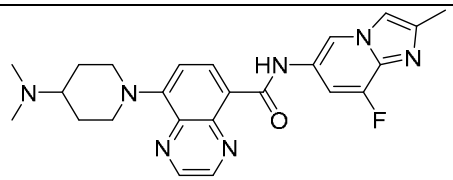
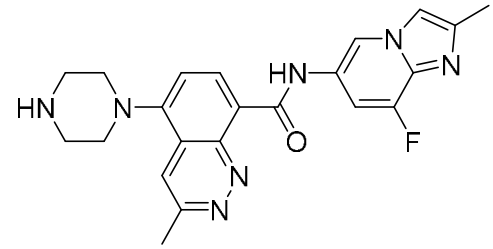
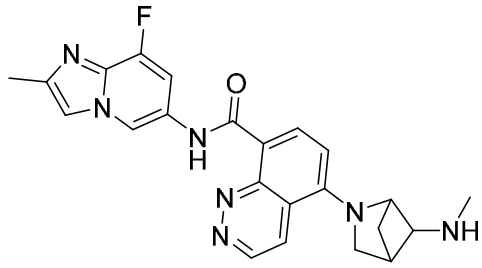
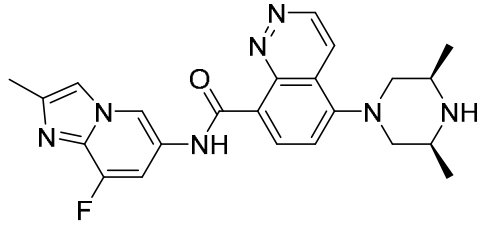
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	

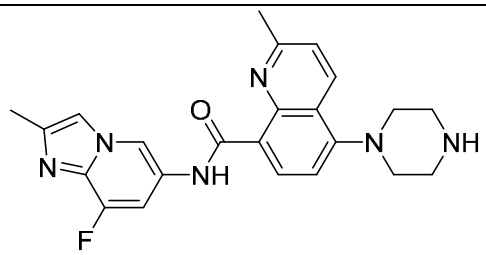
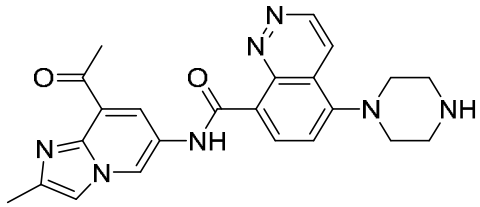
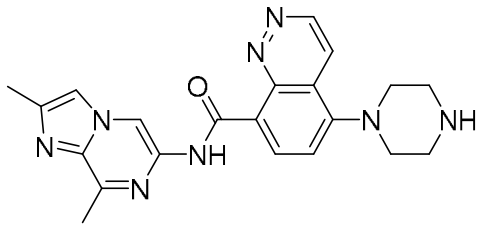
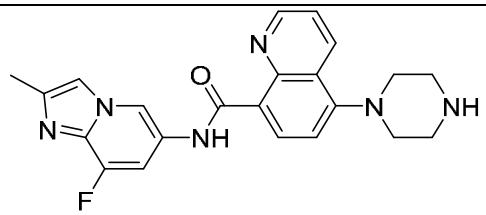
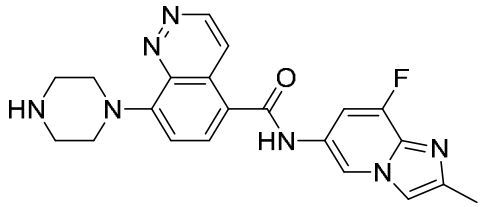
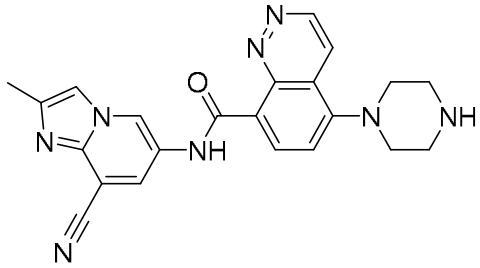
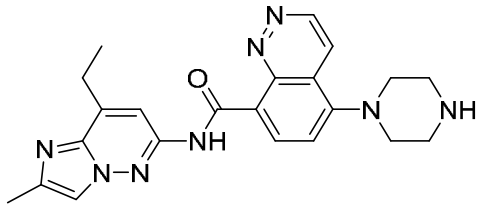
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	

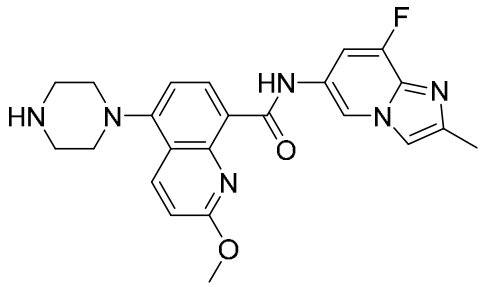
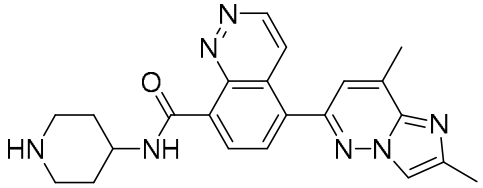
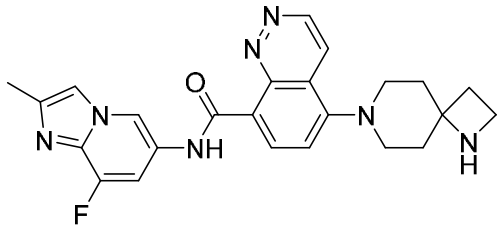
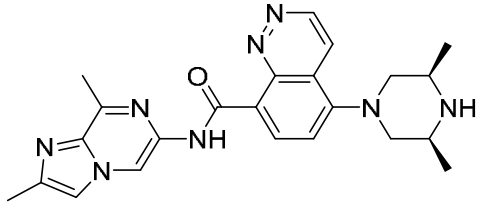
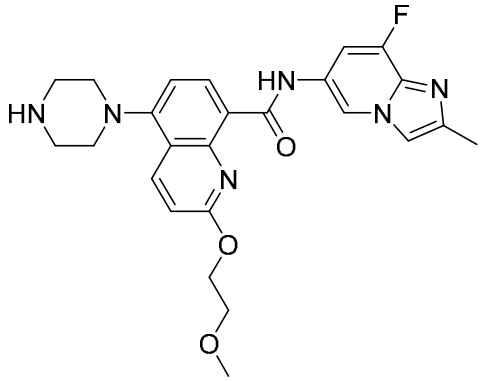
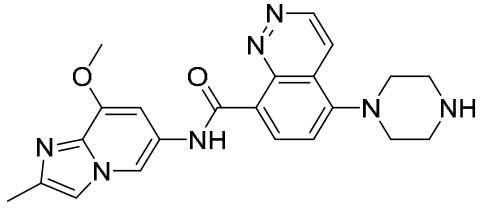
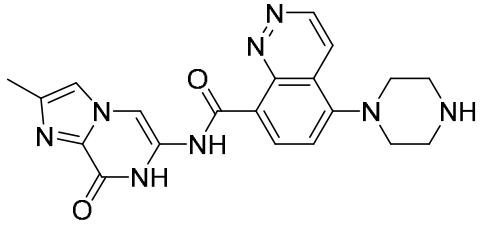
133	
134	
135	
136	
137	
138	

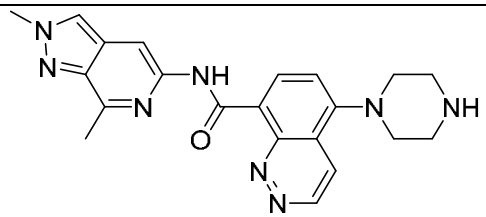
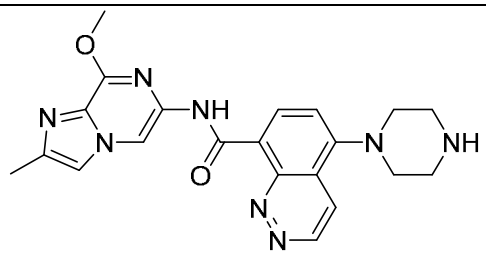
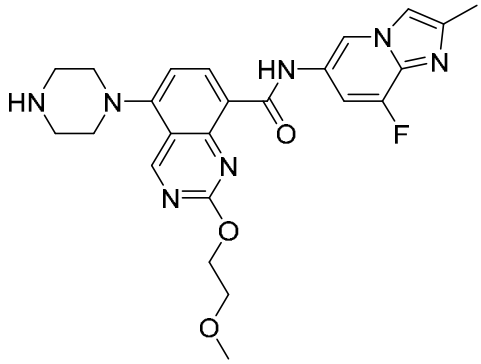
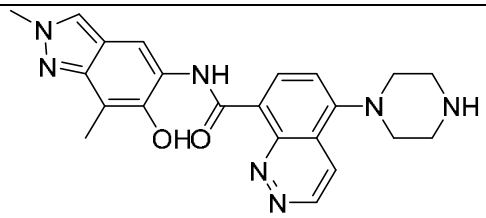
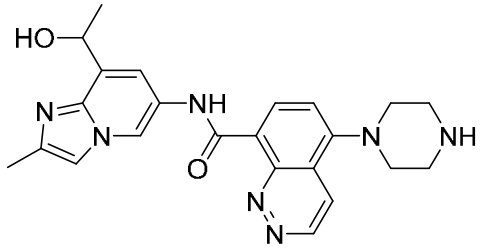
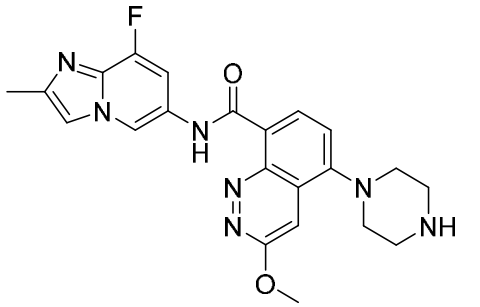
139	
140	
141	
142	
143	
144	

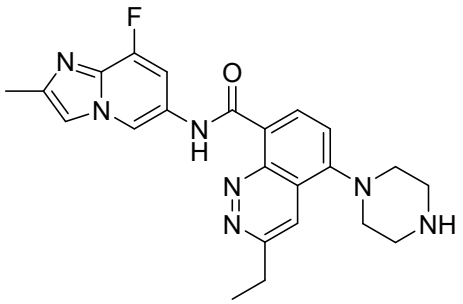
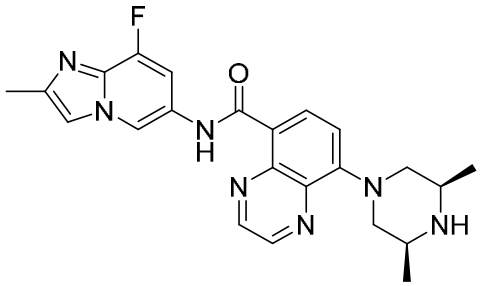
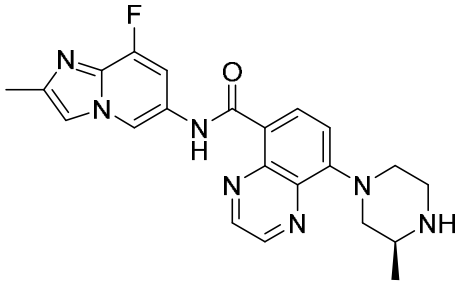
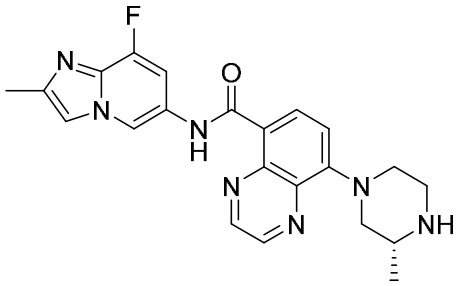
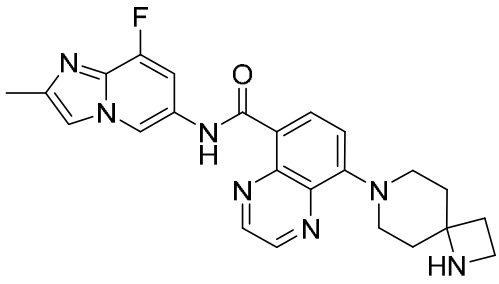
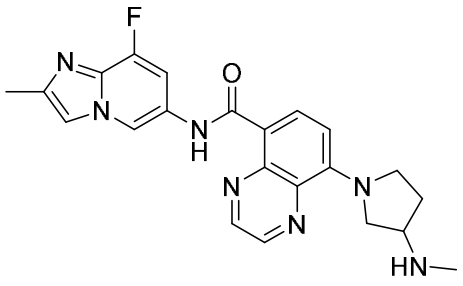
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	

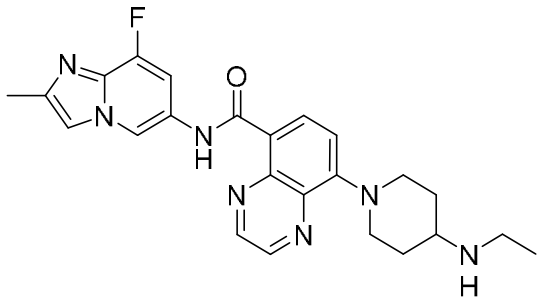
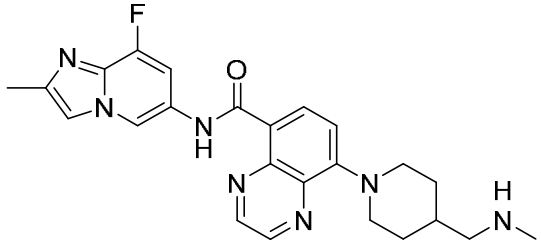
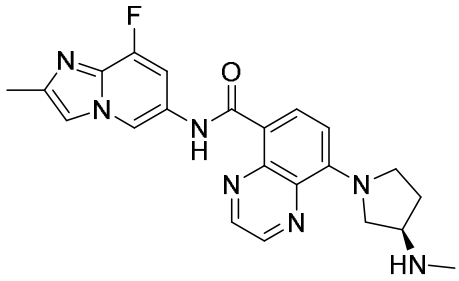
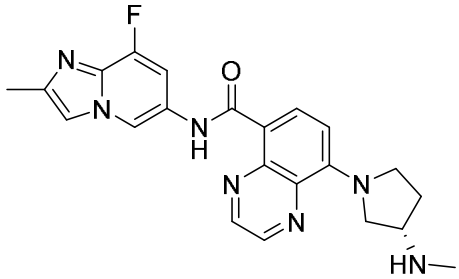
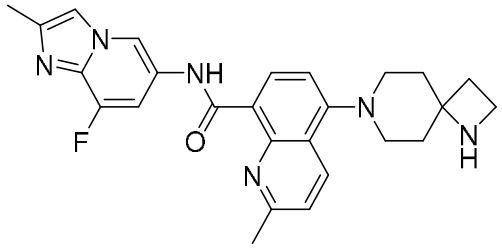
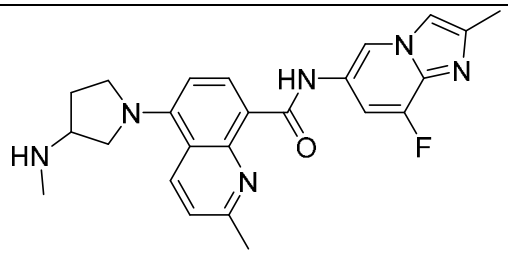
154	
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	

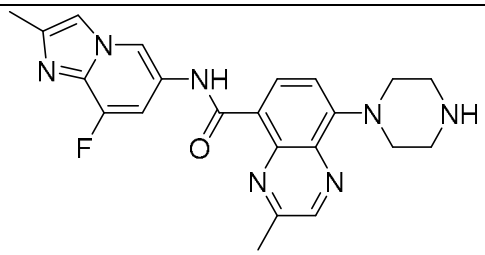
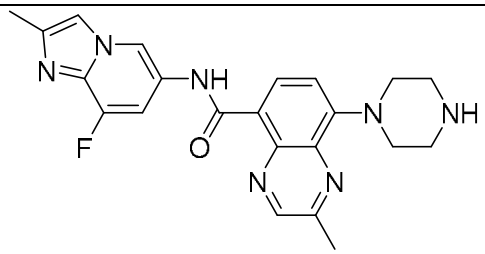
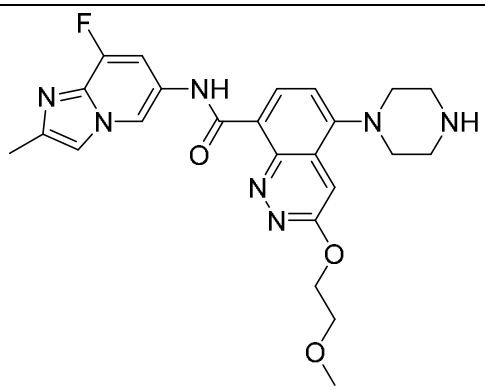
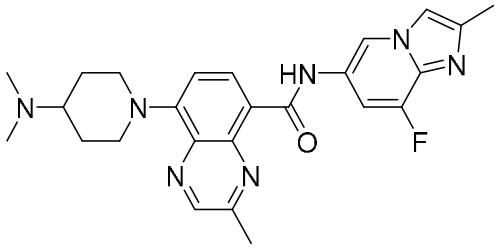
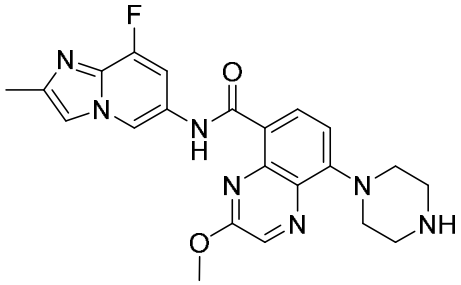
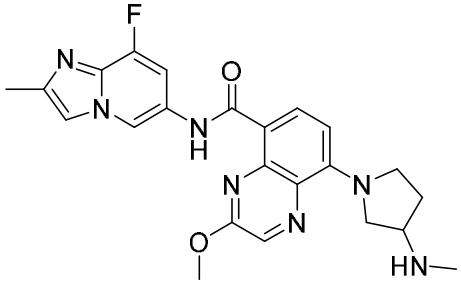
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

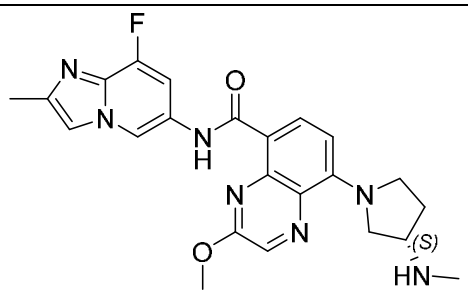
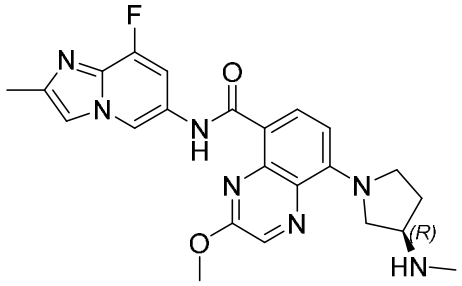
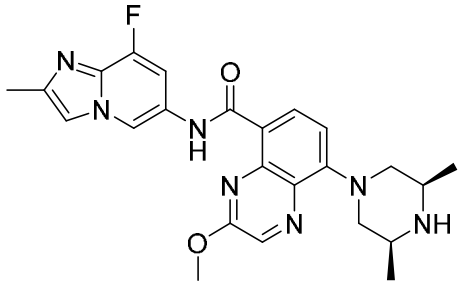
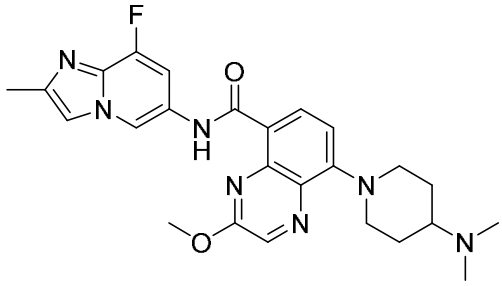
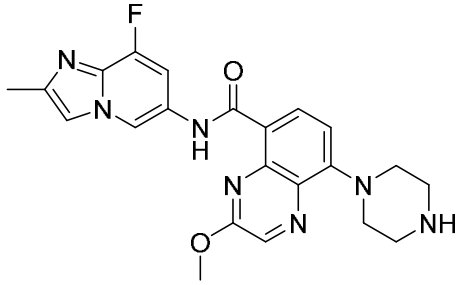
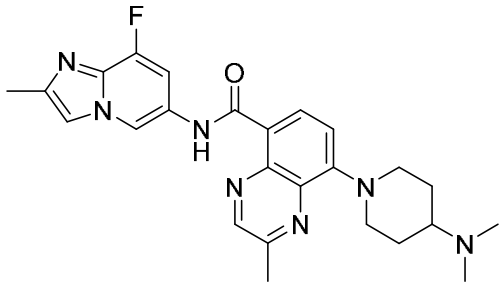
169	
170	
171	
172	
173	
176	
177	

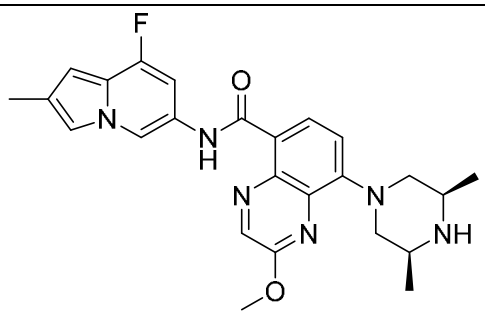
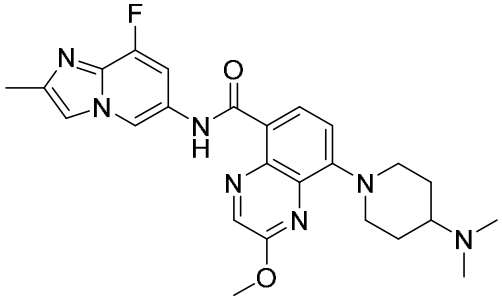
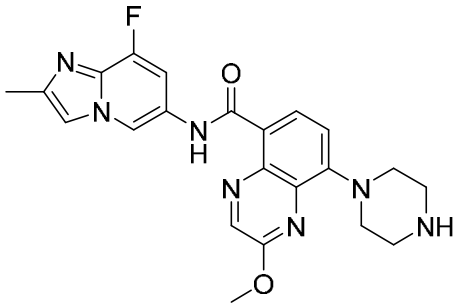
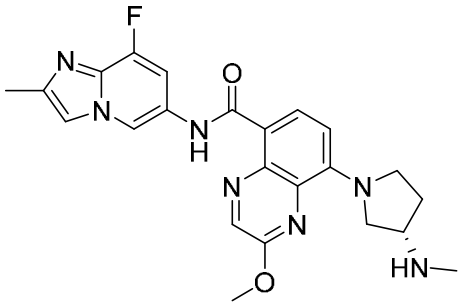
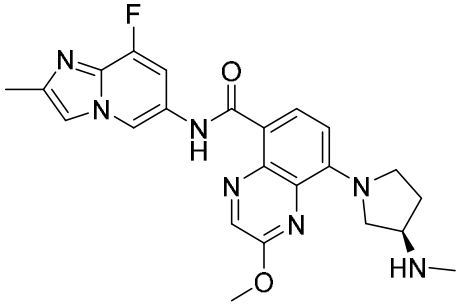
178	
179	
180	
181	
182	
183	

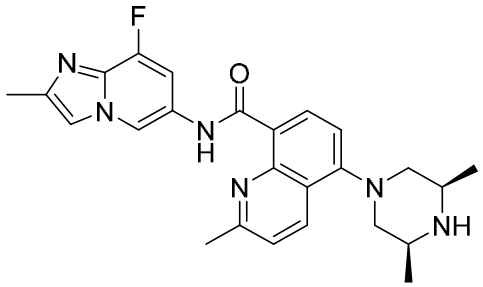
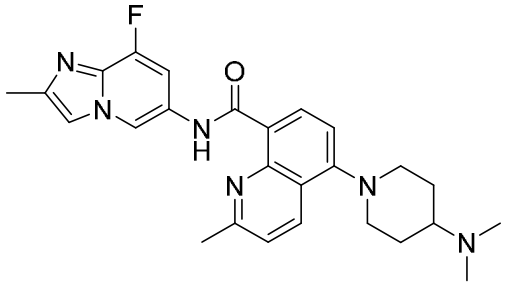
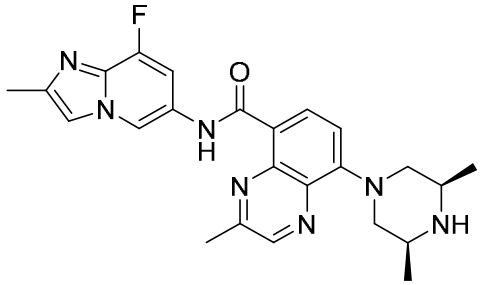
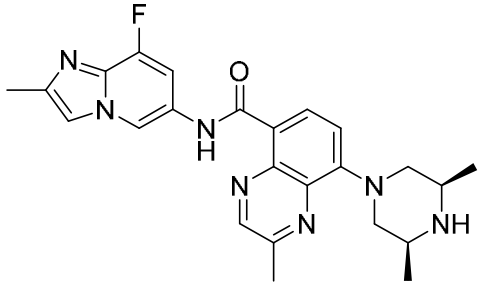
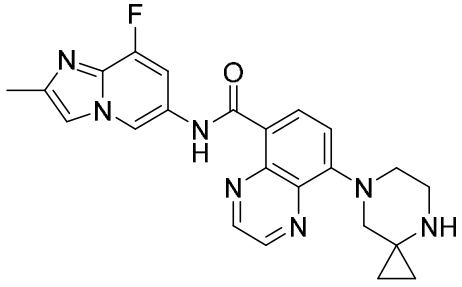
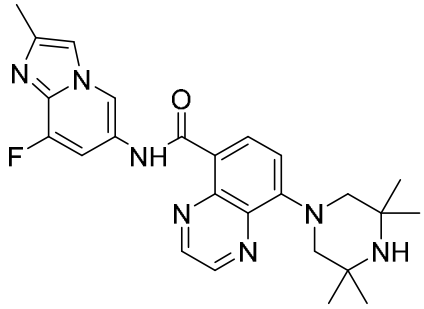
185	
186	
187	
188	
189	
190	

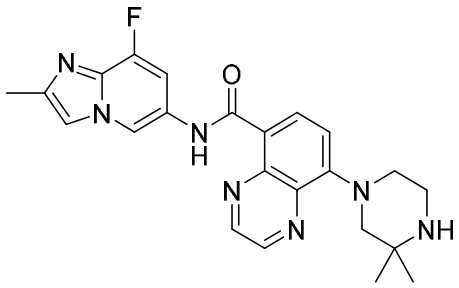
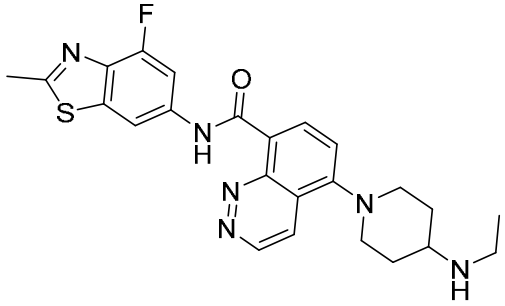
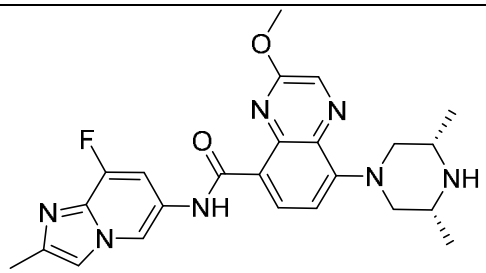
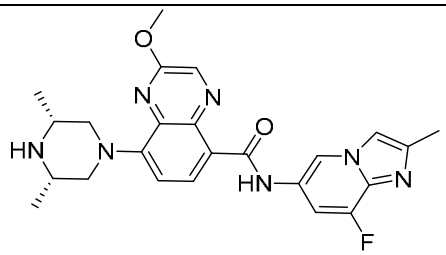
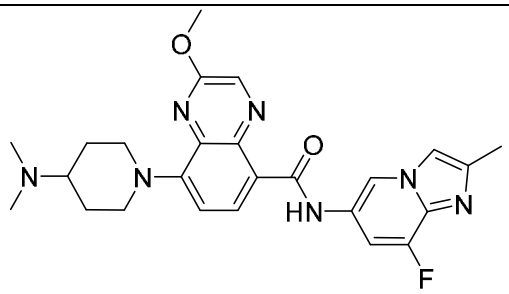
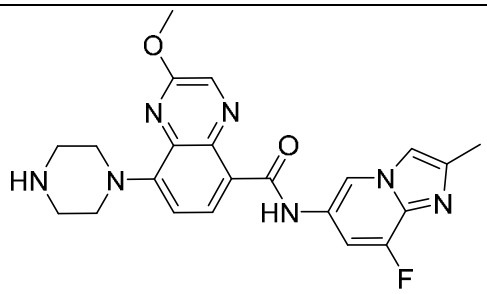
191	
192	
193	
194	
195	
196	

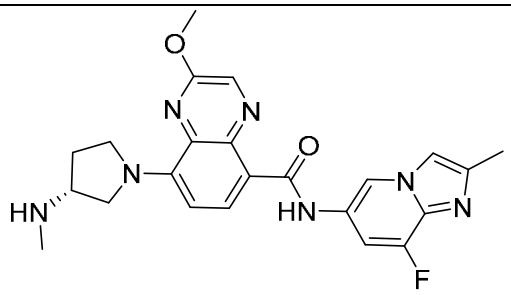
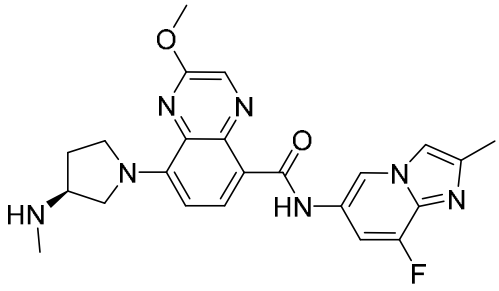
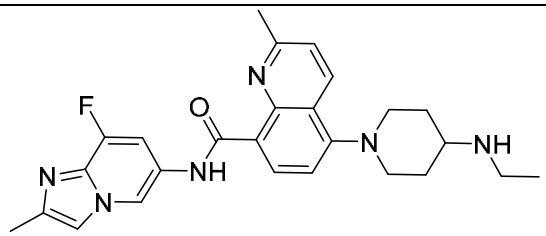
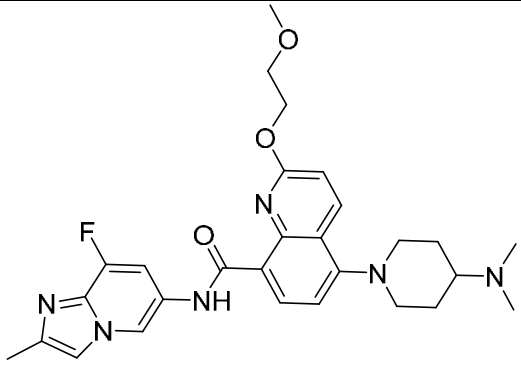
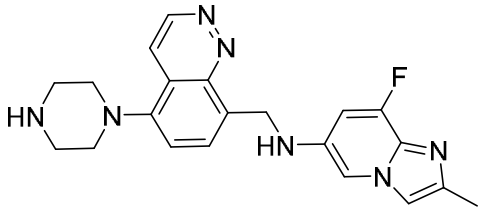
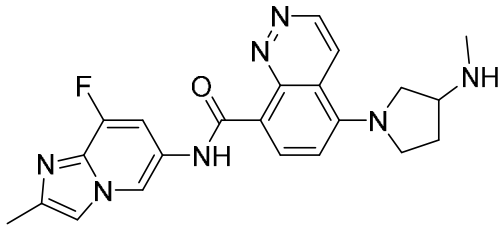
197	
198	
199	
200	
201	
202	

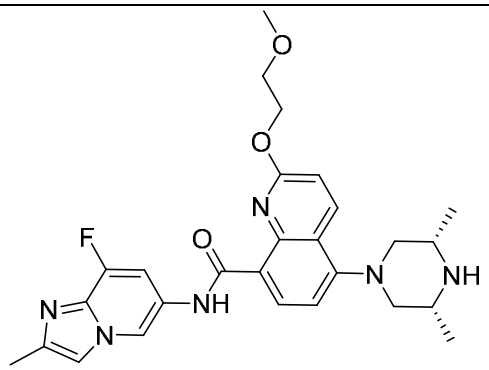
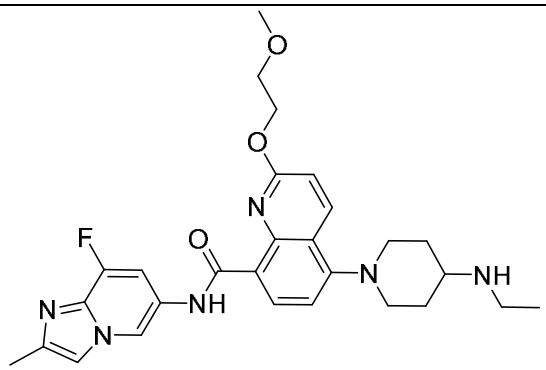
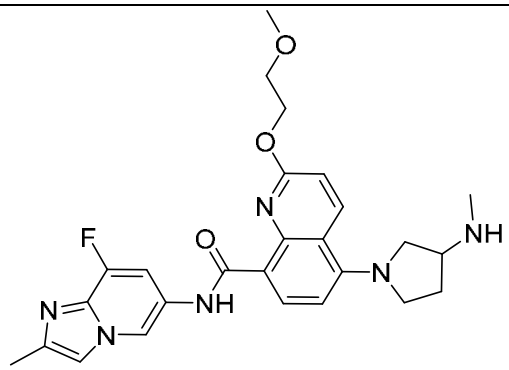
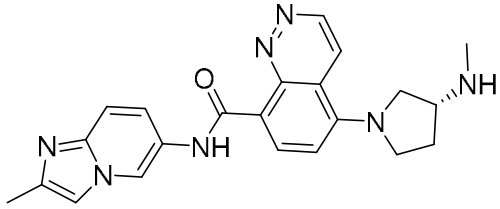
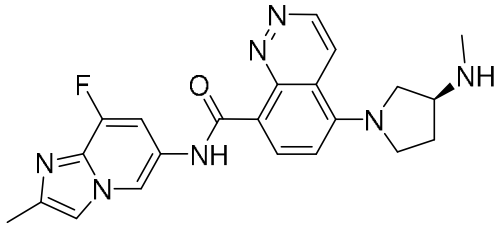
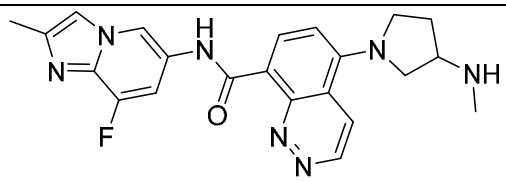
203	
204	
205	
206	
207	
208	

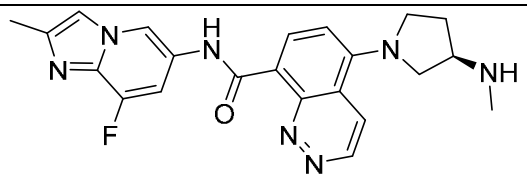
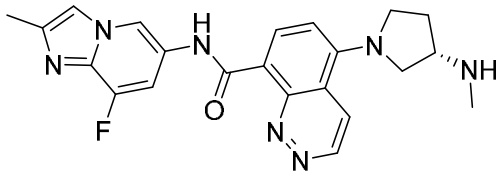
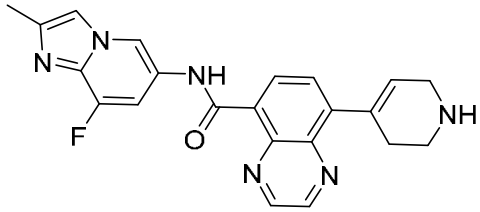
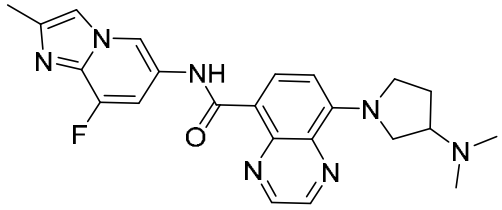
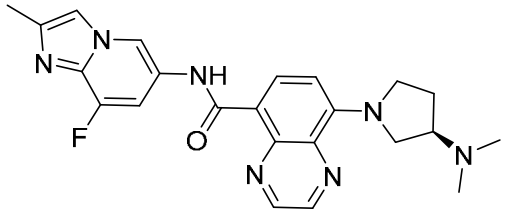
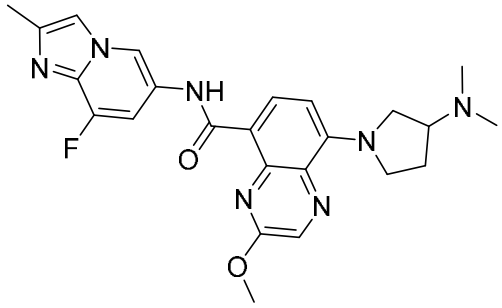
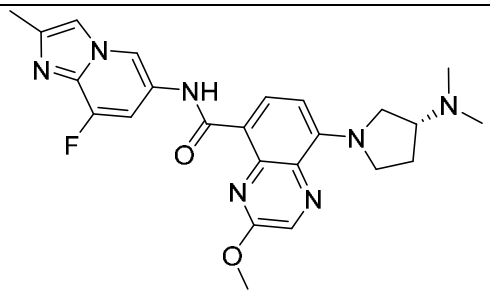
209	
210	
211	
212	
213	

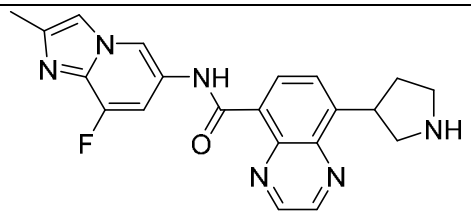
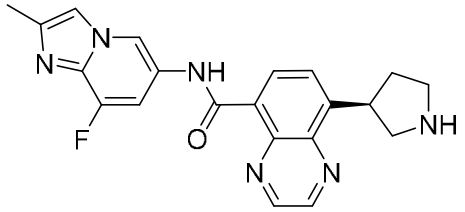
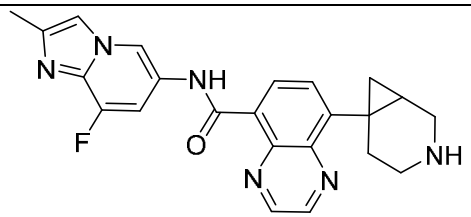
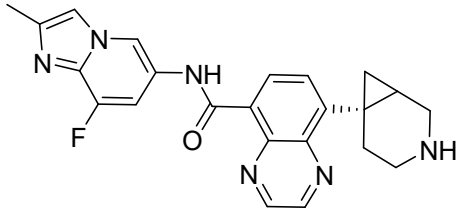
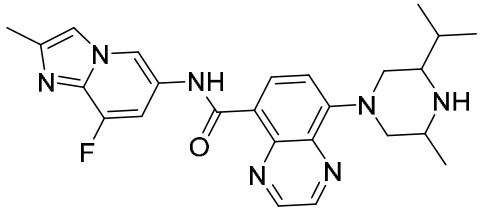
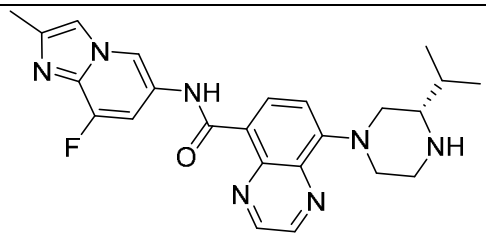
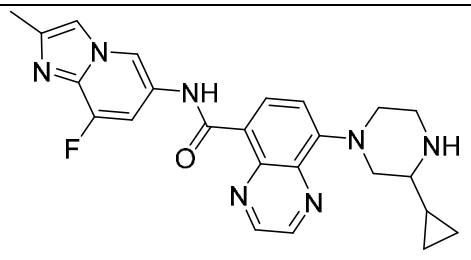
214	
215	
216	
217	
218	
219	

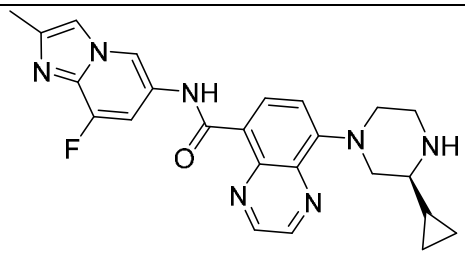
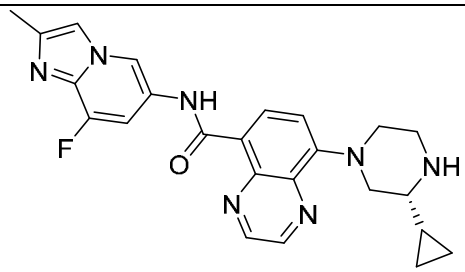
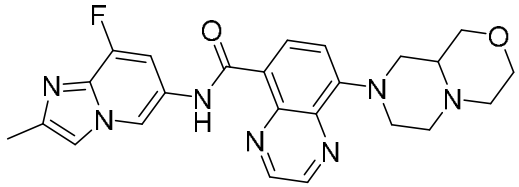
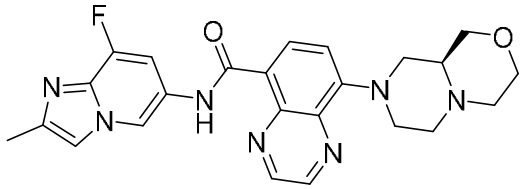
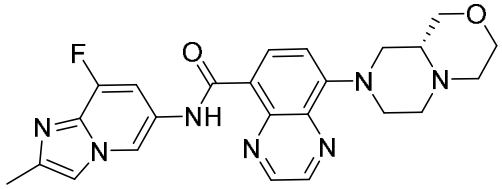
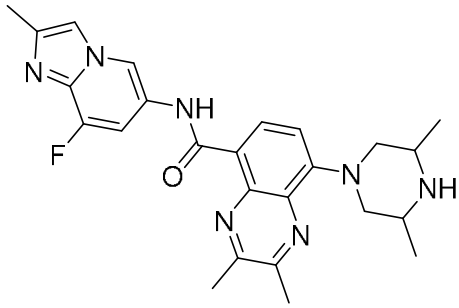
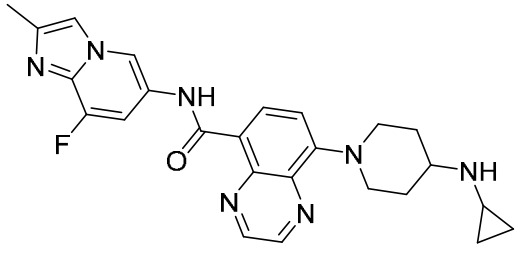
220	
221	
222	
223	
224	
225	

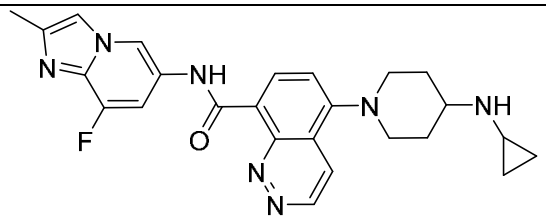
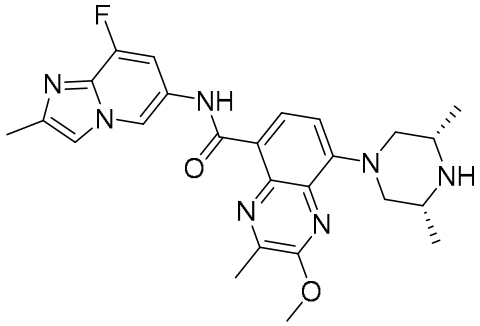
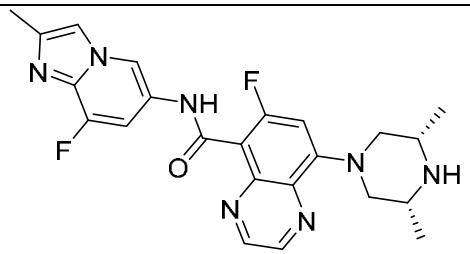
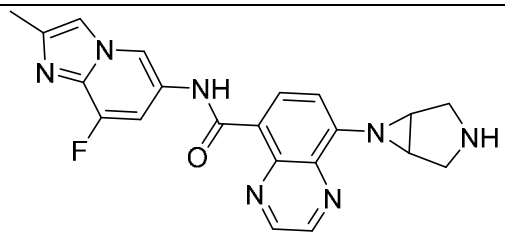
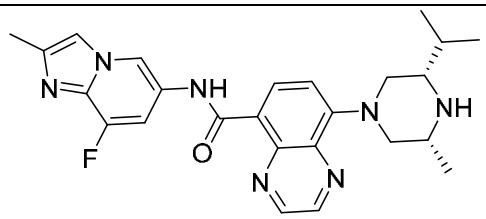
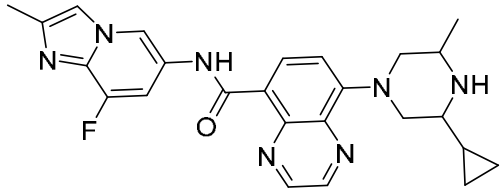
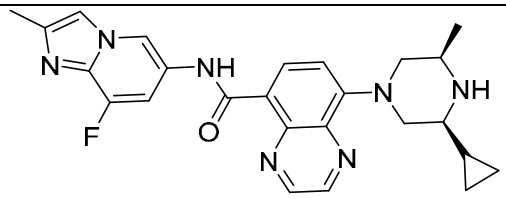
226	
227	
228	
229	
230	
231	

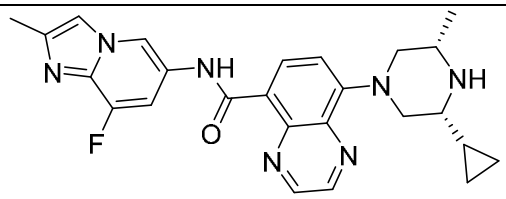
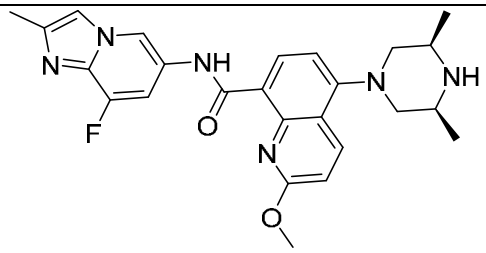
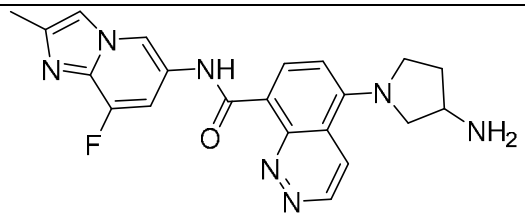
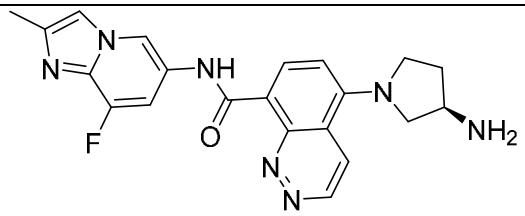
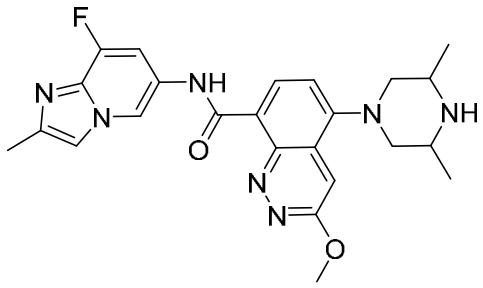
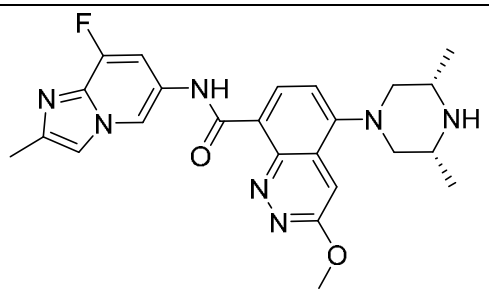
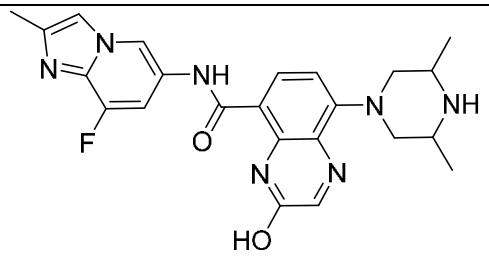
232	
233	
234	
235	
236	
237	

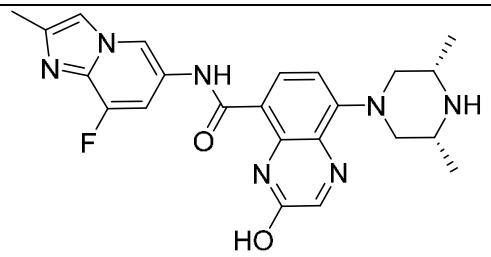
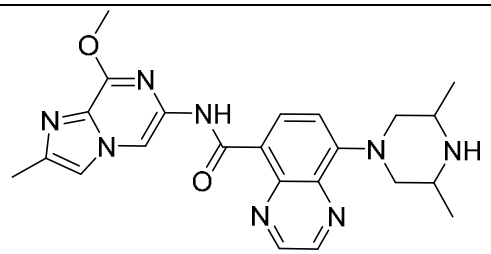
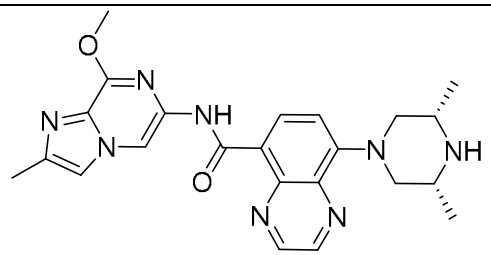
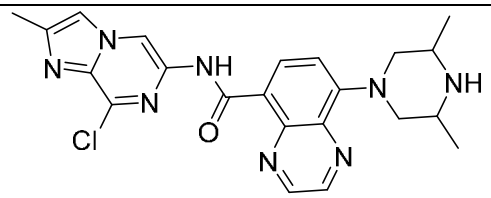
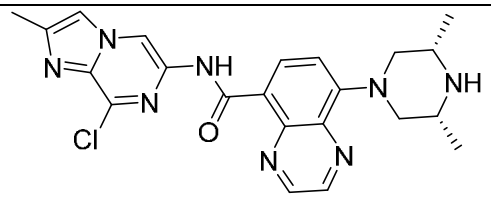
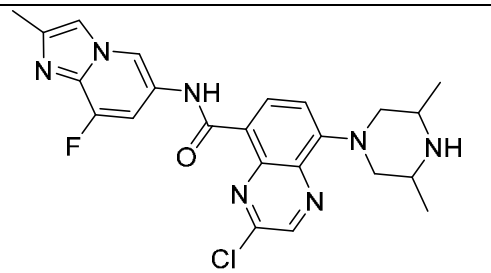
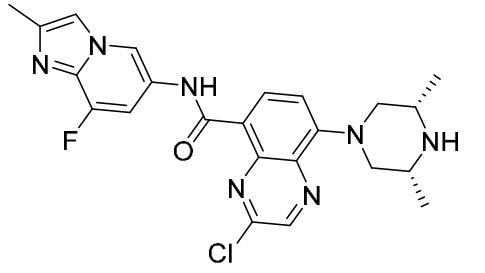
238	
239	
240	
241	
242	
243	
244	

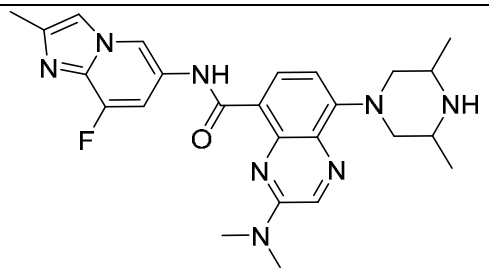
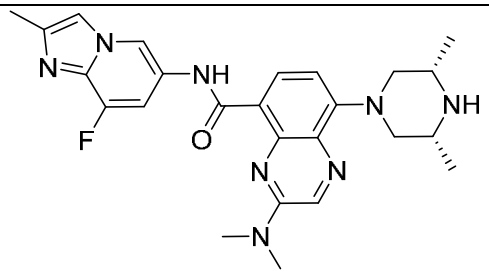
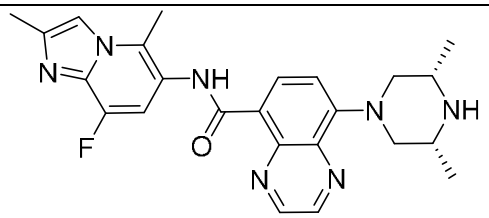
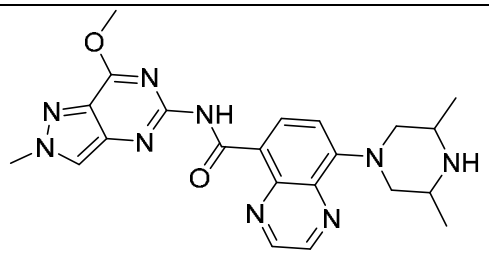
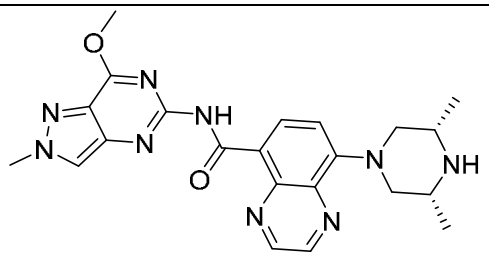
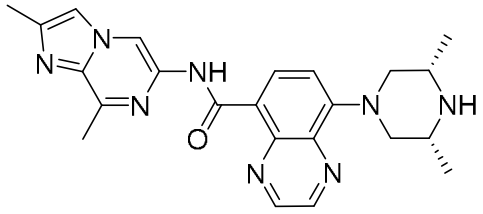
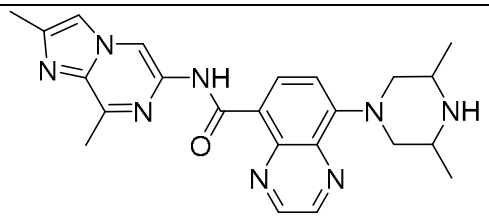
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	

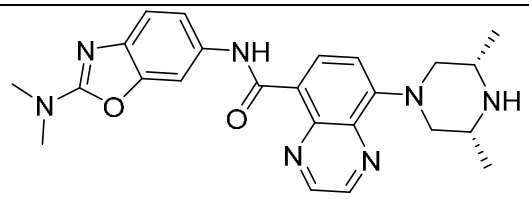
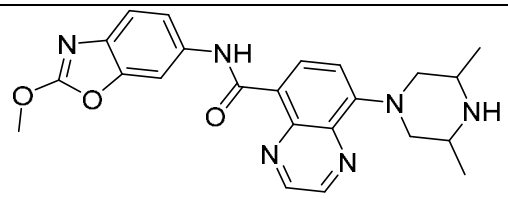
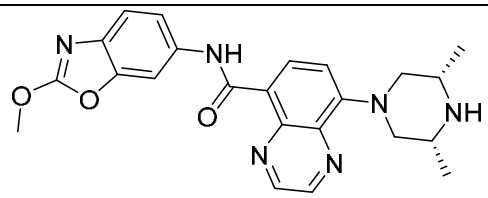
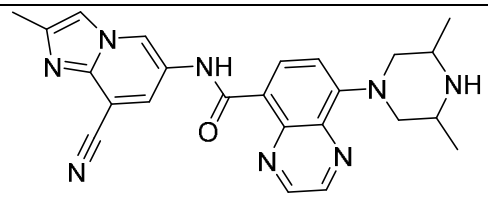
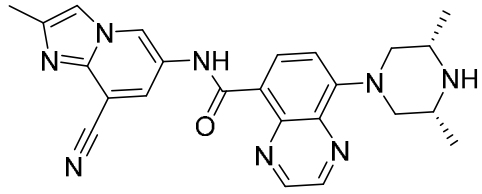
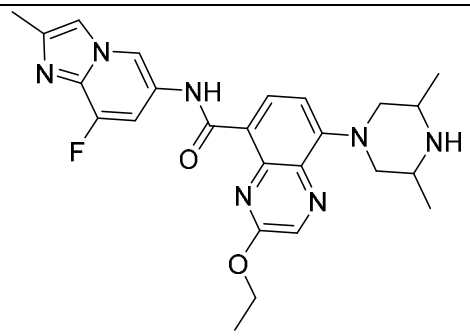
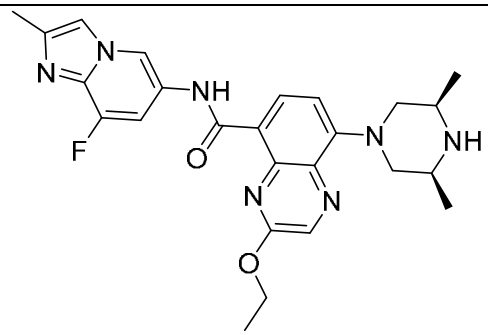
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

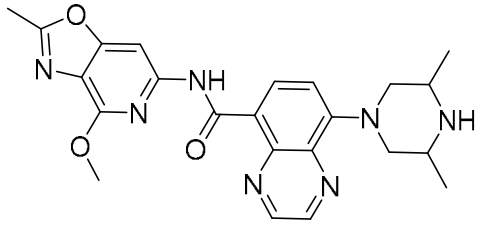
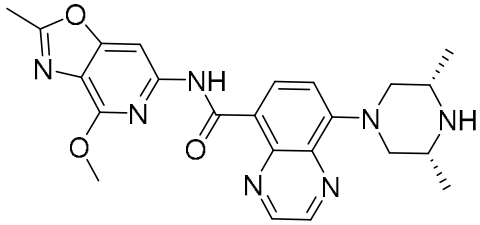
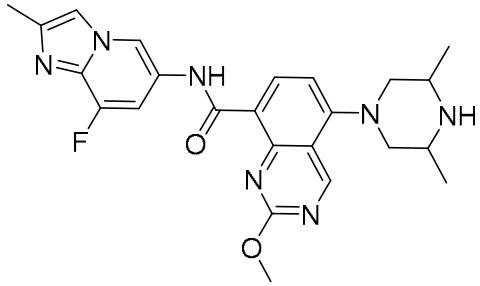
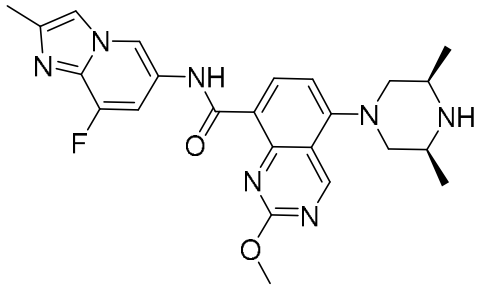
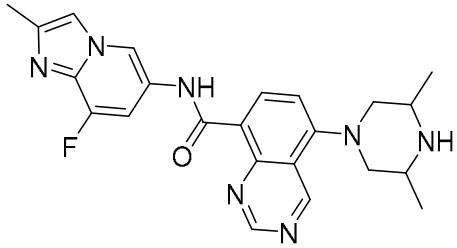
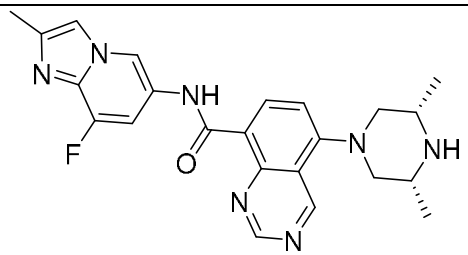
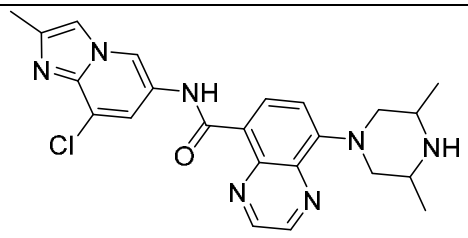
259	
260	
261	
262	
264	
265	
266	

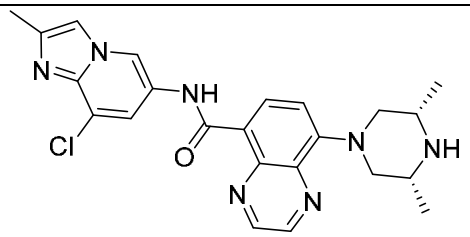
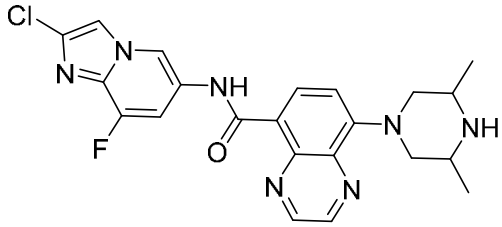
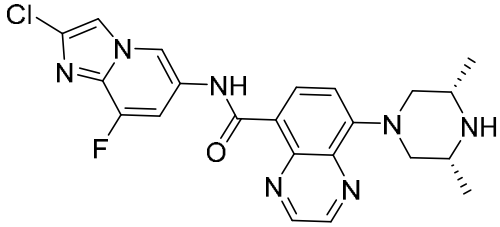
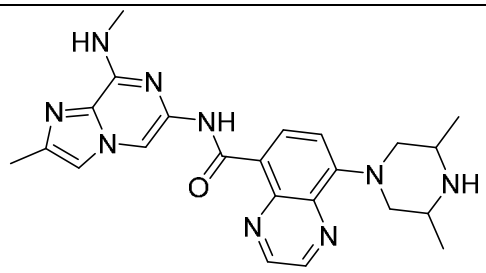
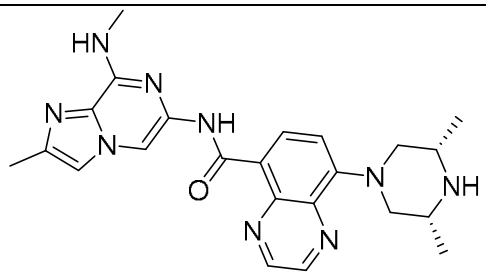
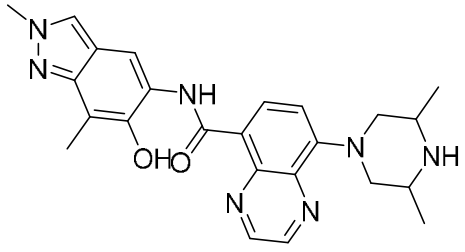
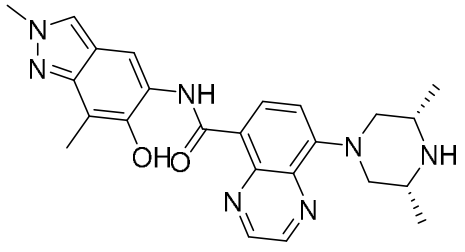
267	
268	
269	
270	
271	
273	
274	

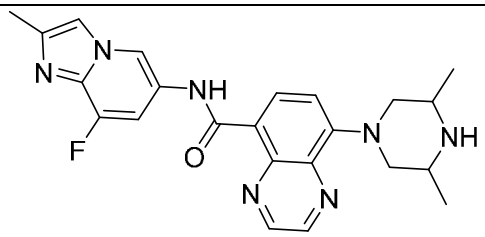
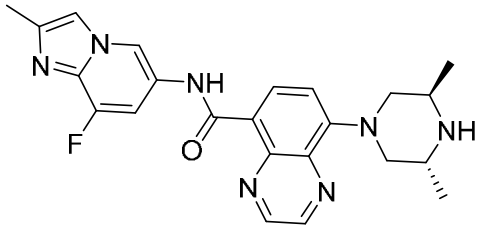
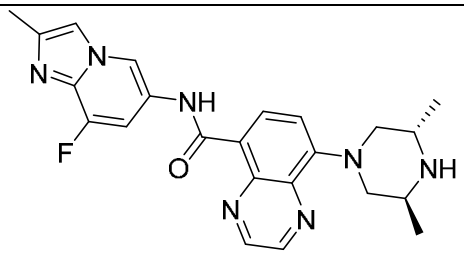
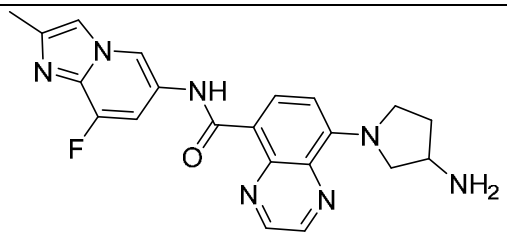
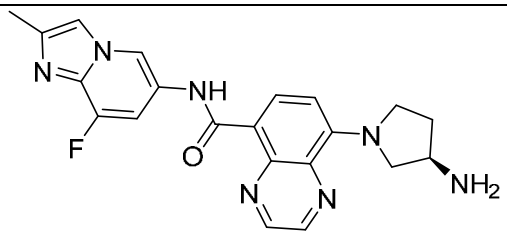
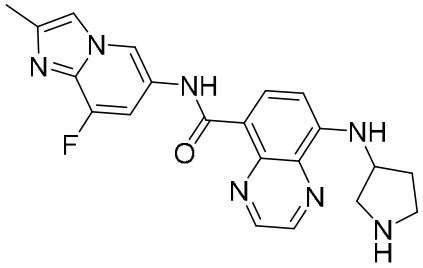
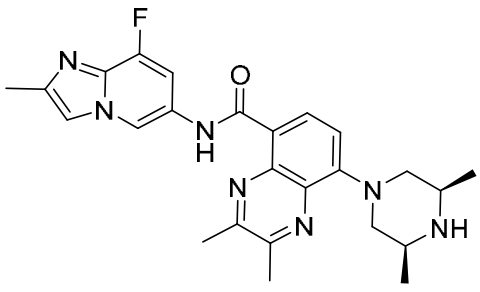
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	

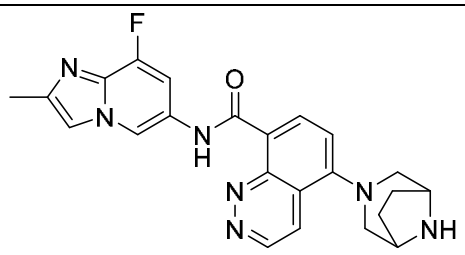
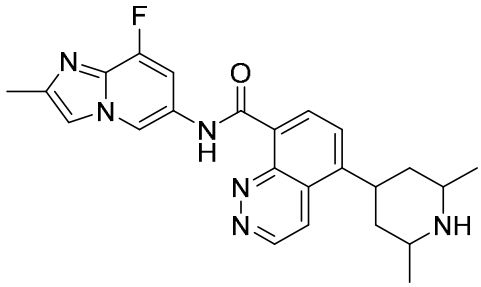
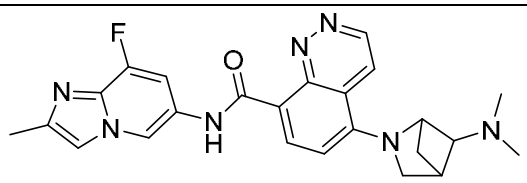
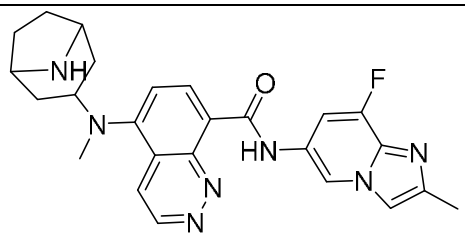
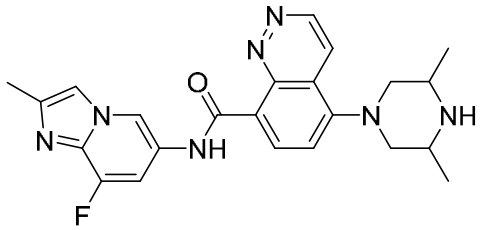
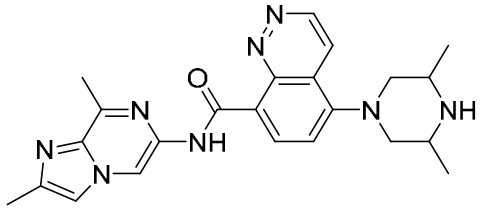
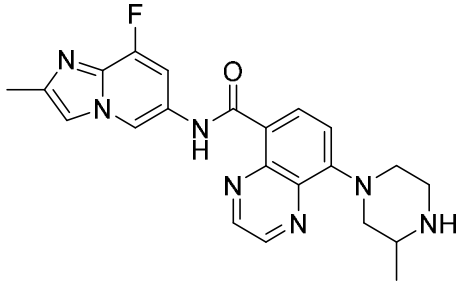
282	
283	
285	
286	
287	
288	
289	

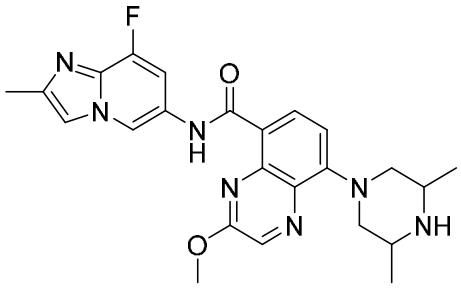
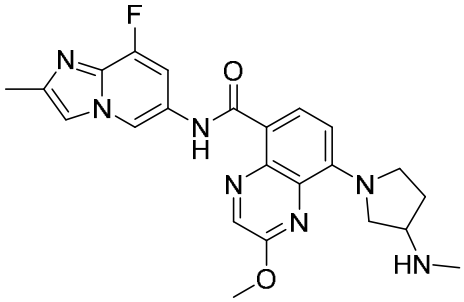
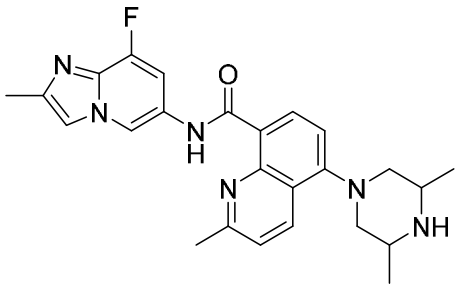
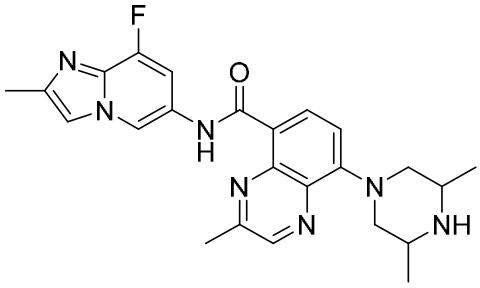
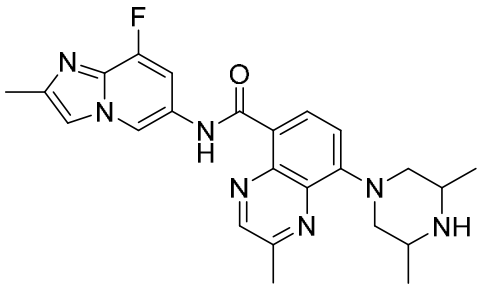
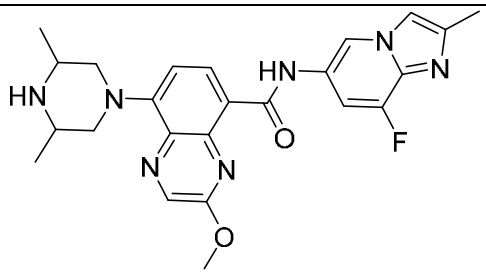
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	

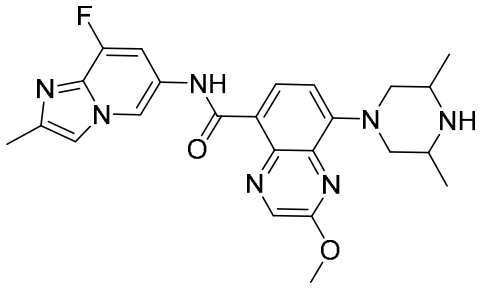
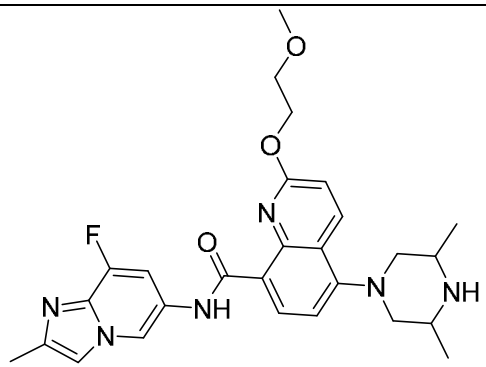
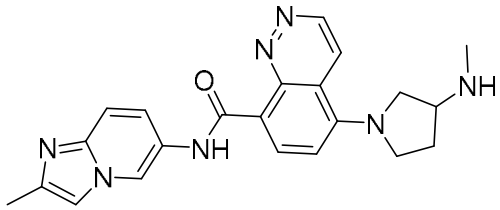
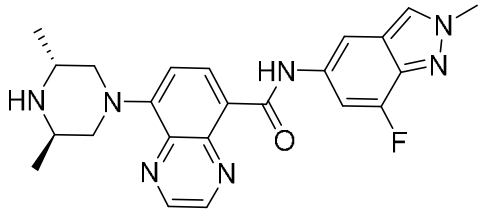
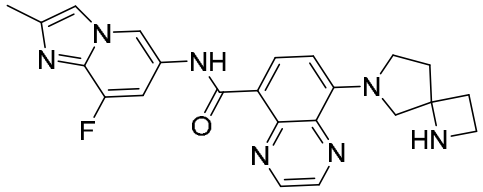
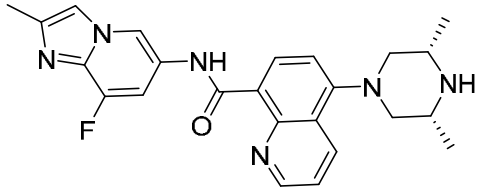
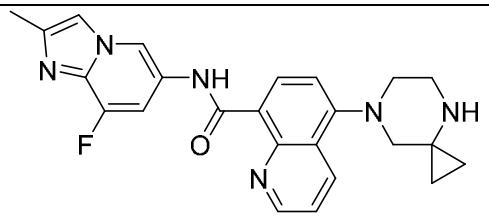
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	

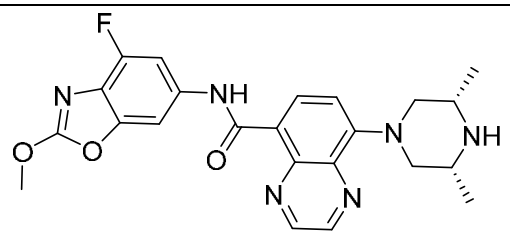
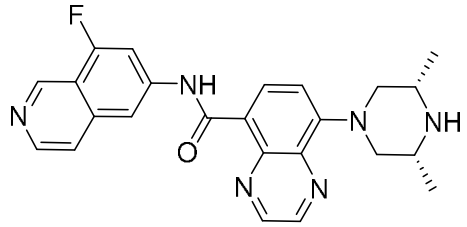
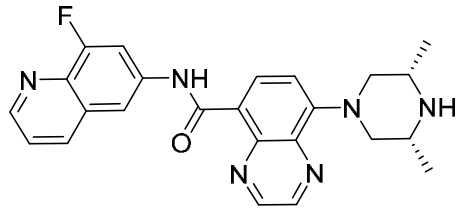
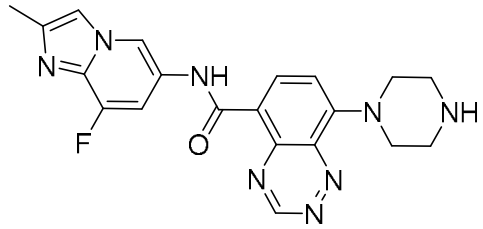
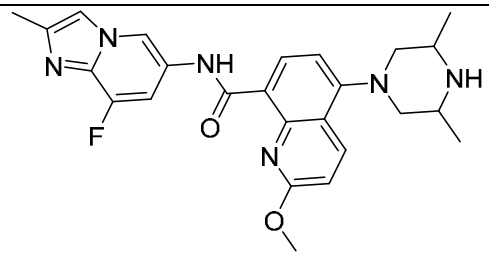
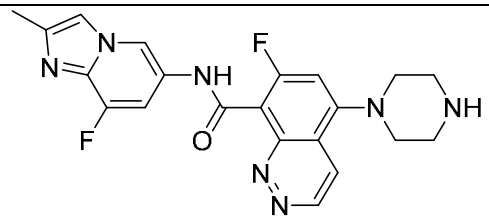
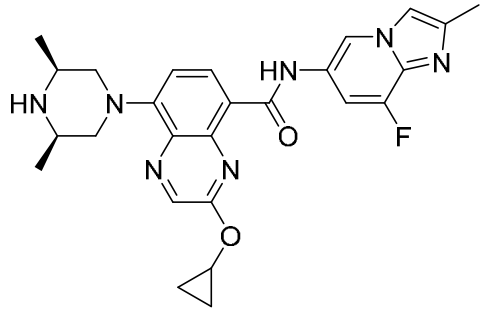
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	

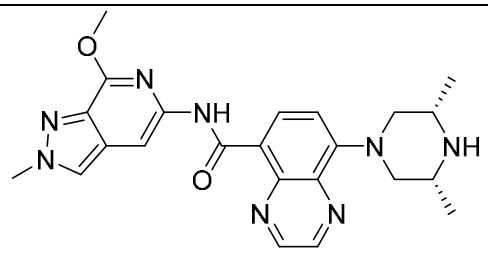
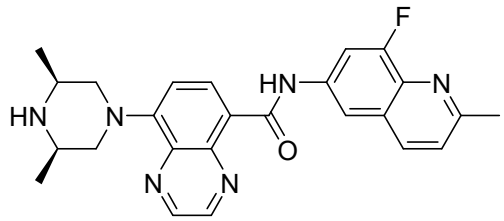
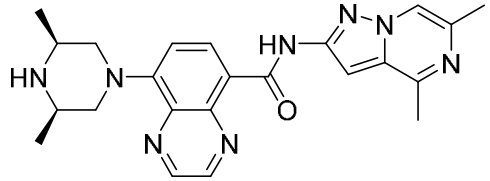
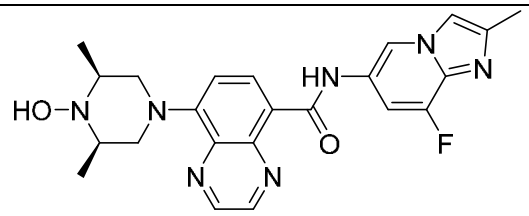
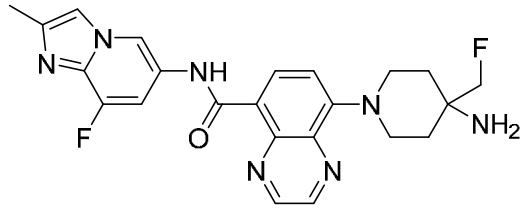
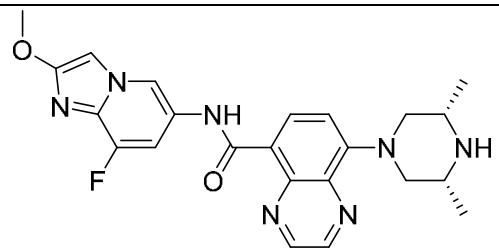
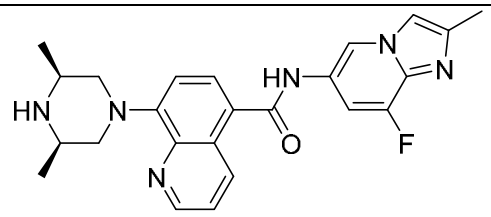
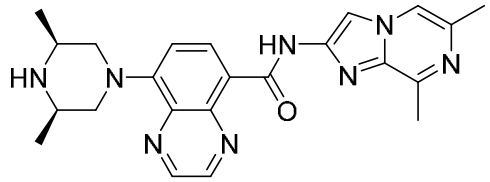
311	
312	
313	
314	
315	
316	
318	

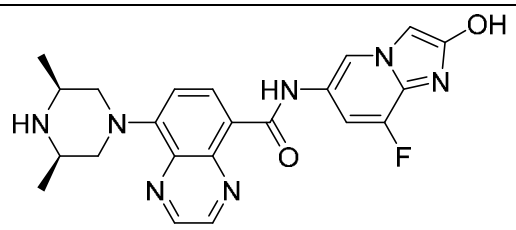
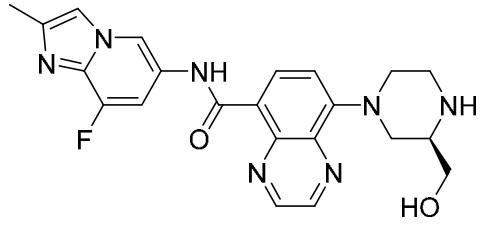
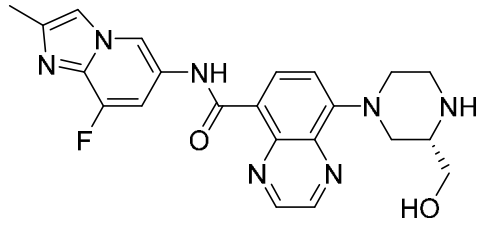
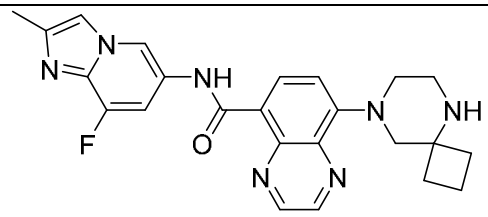
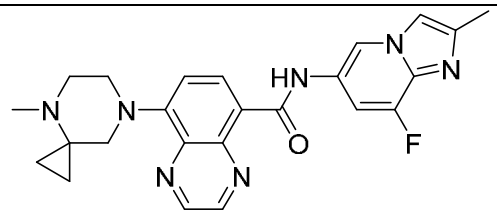
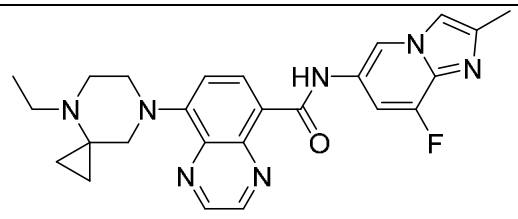
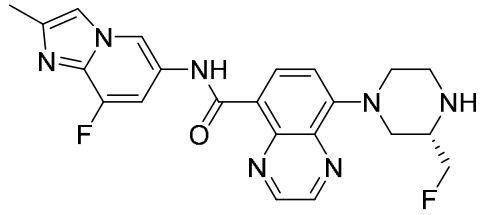
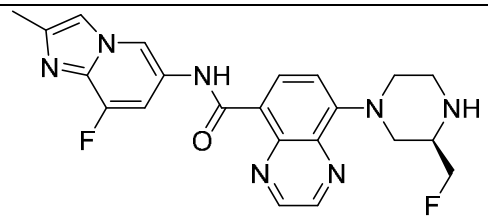
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	

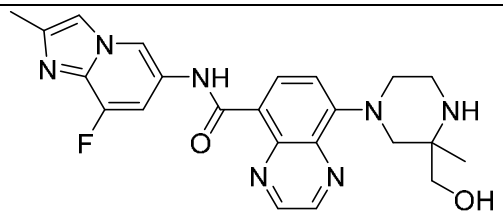
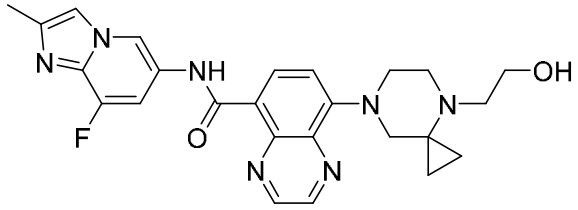
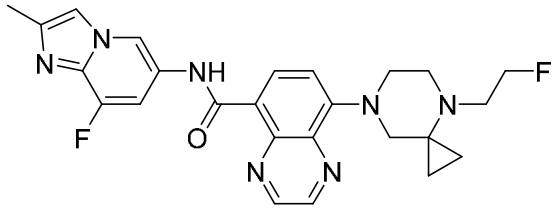
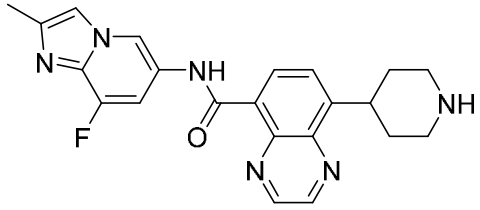
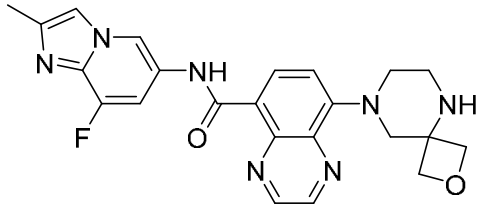
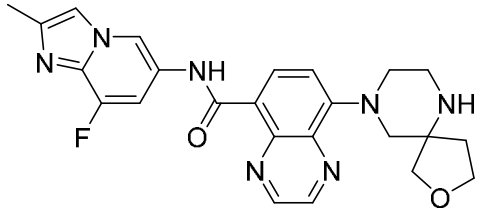
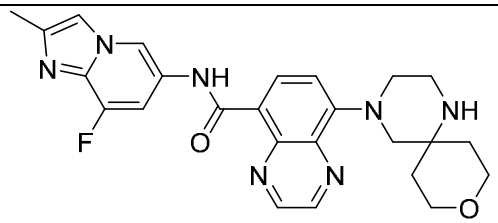
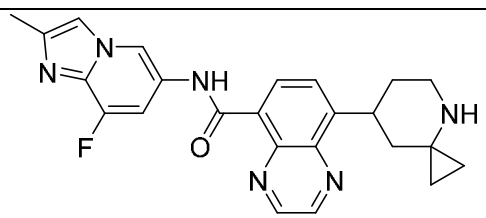
326	
327	
328	
329	
330	
331	

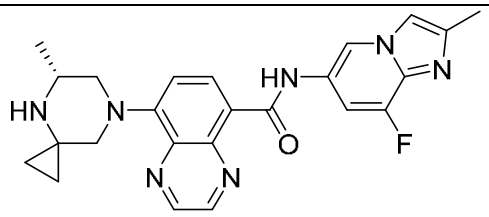
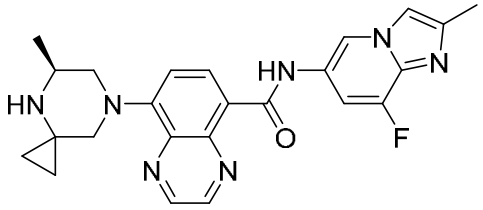
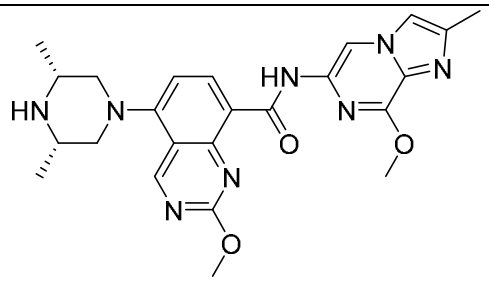
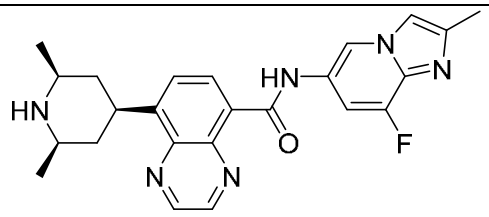
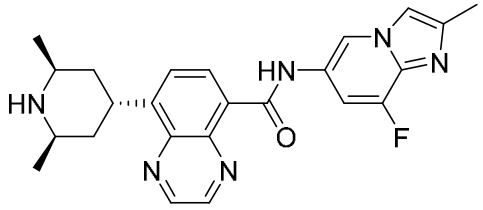
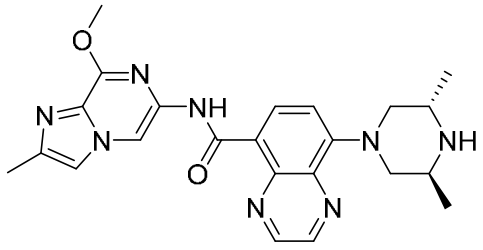
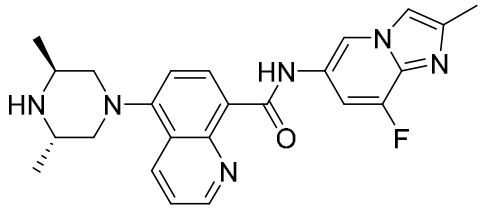
332	
333	
334	
335	
339	
340	
341	

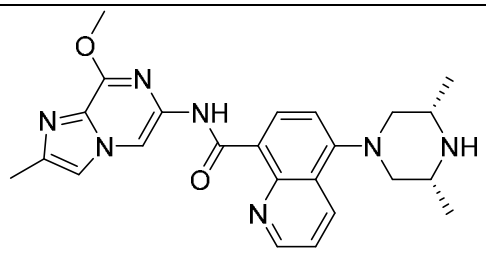
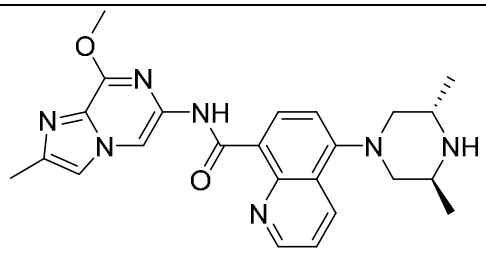
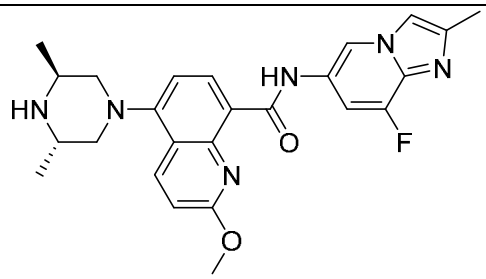
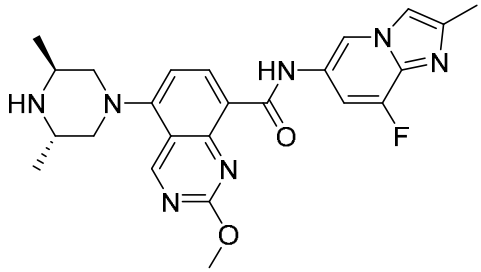
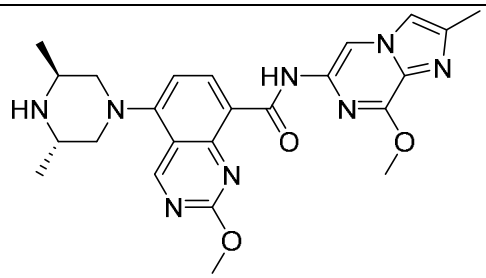
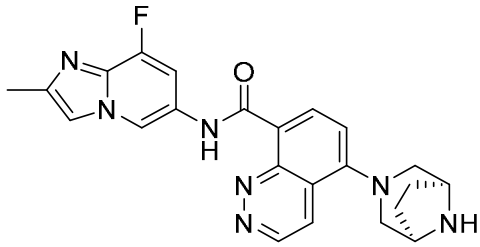
342	
343	
344	
345	
346	
350	
351	

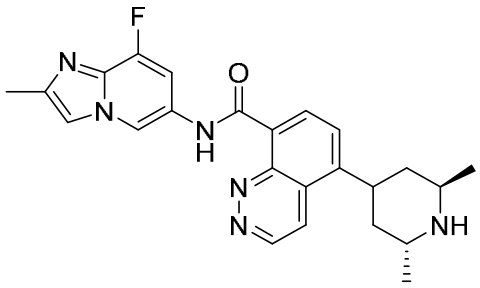
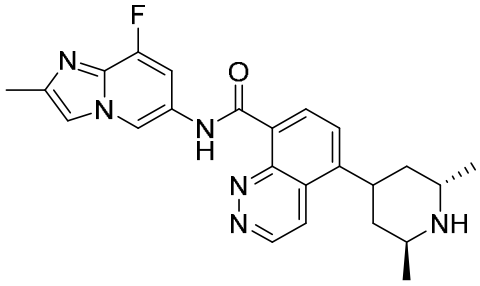
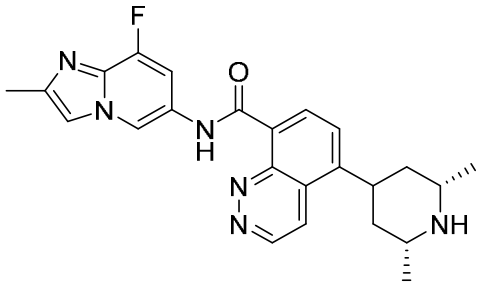
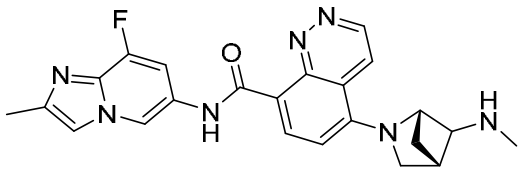
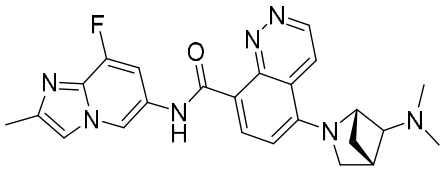
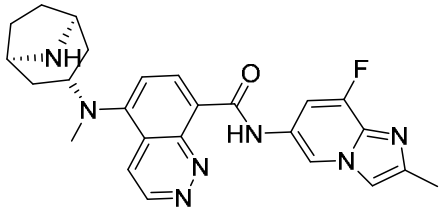
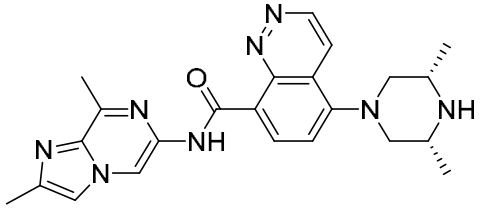
352	
353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	

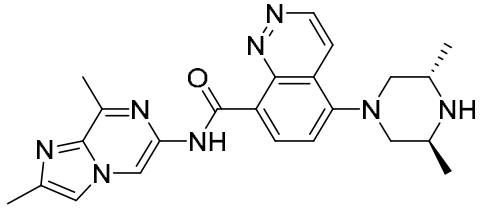
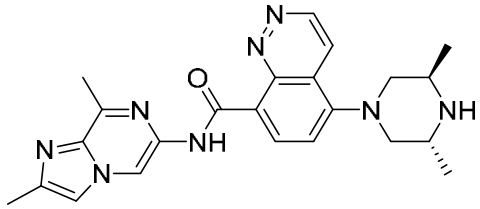
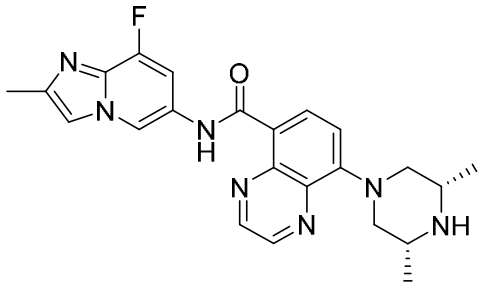
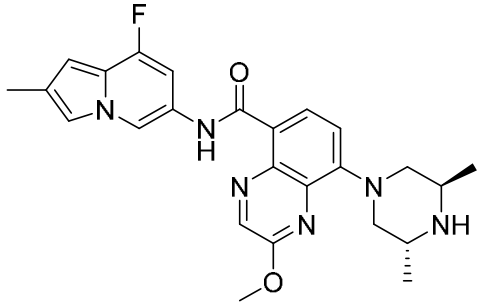
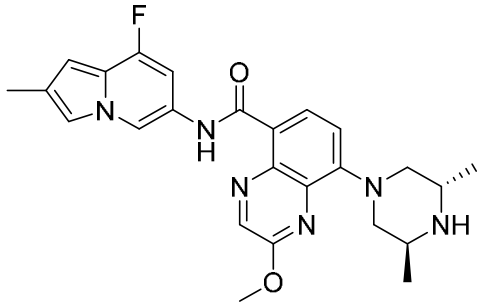
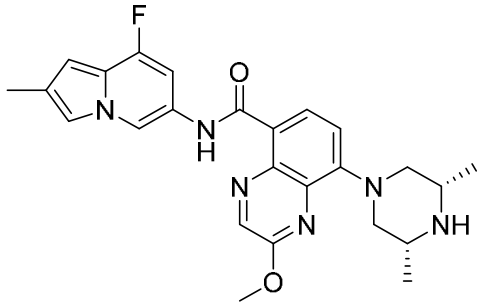
360	
361	
362	
363	
364	
365	
366	
367	

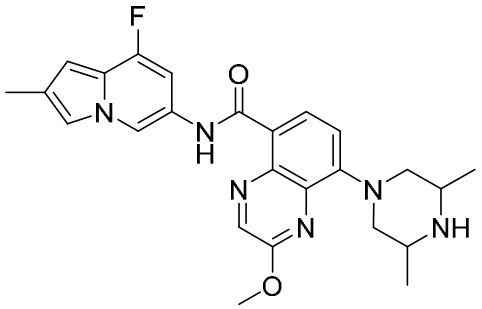
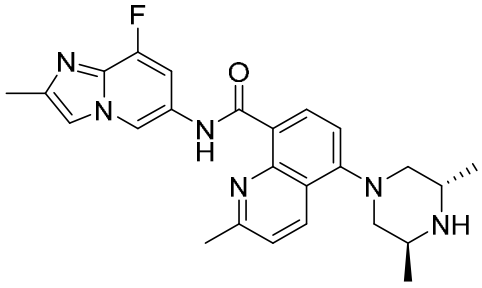
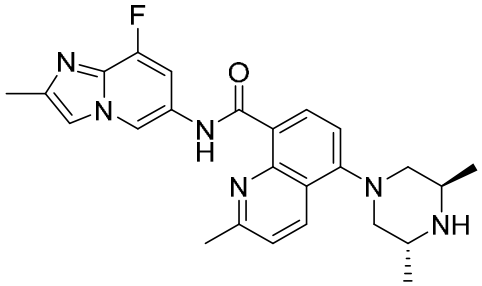
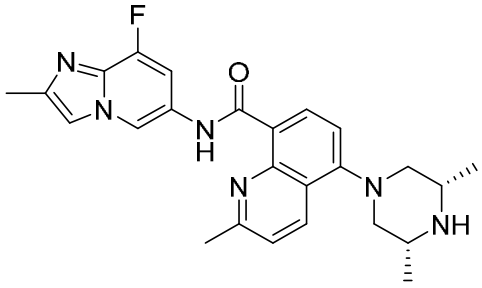
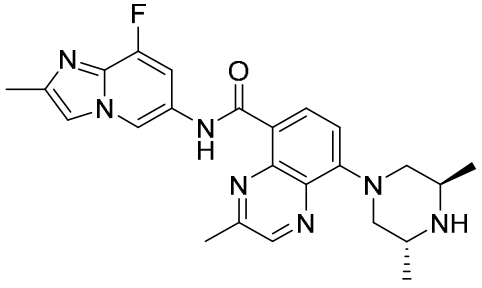
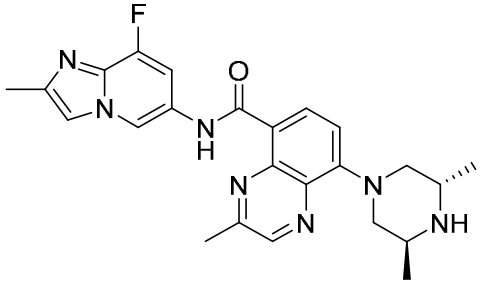
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	
375	

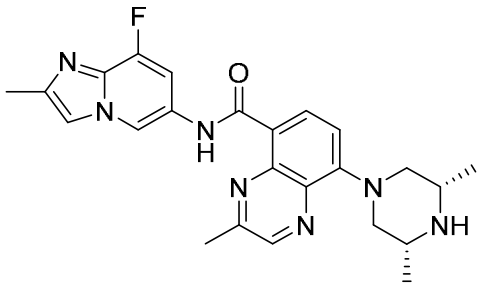
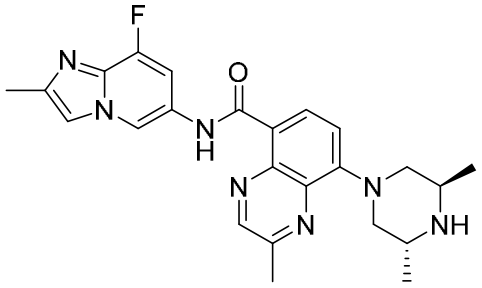
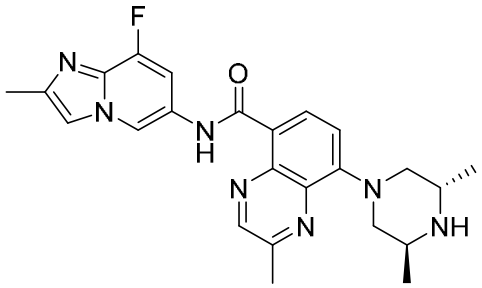
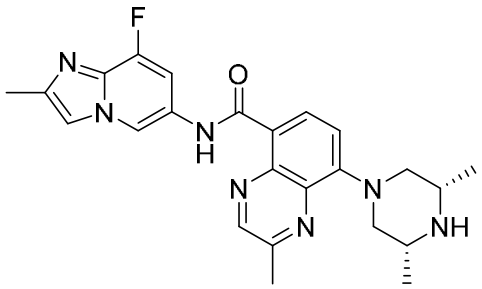
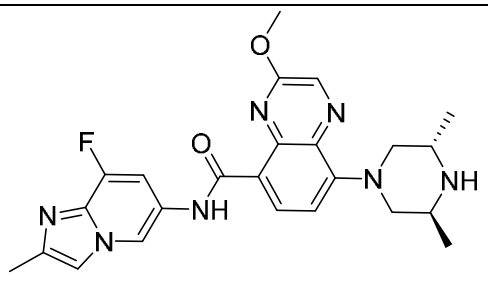
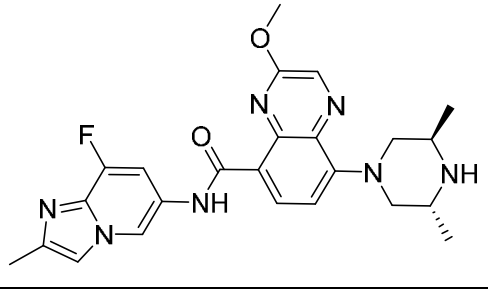
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

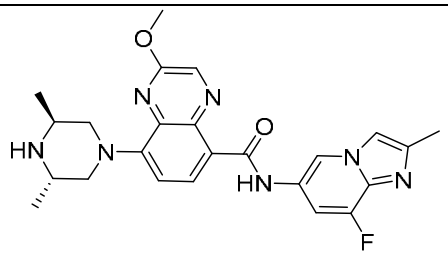
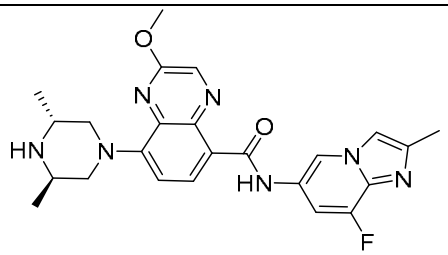
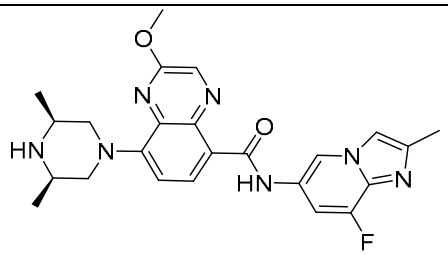
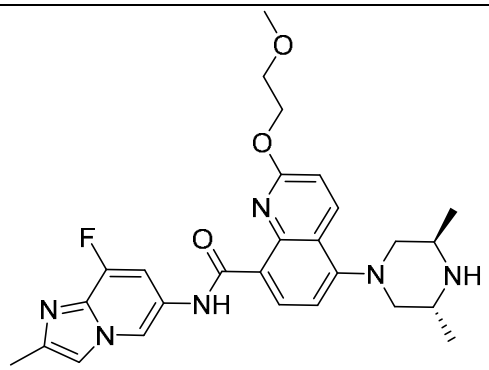
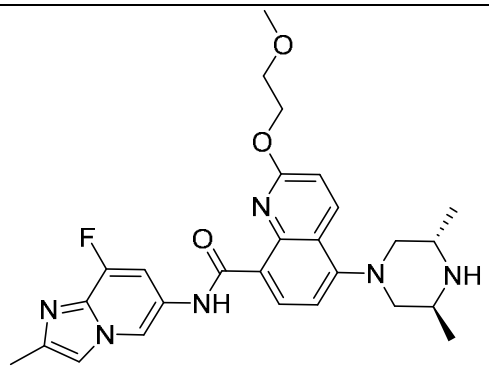
383	
384	
385	
386	
387	
388	

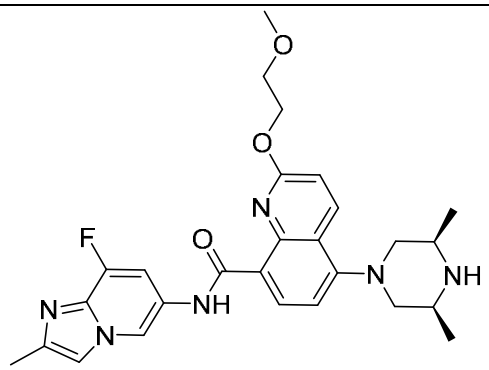
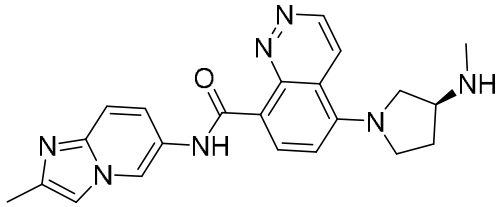
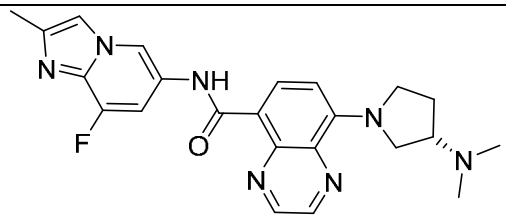
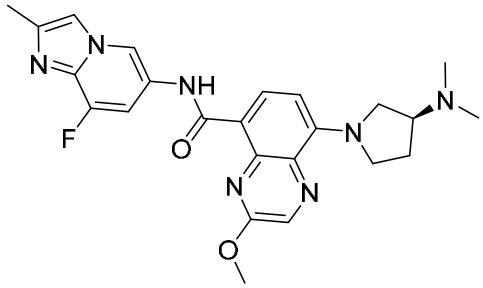
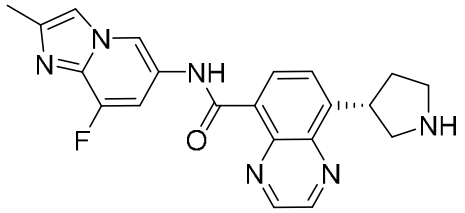
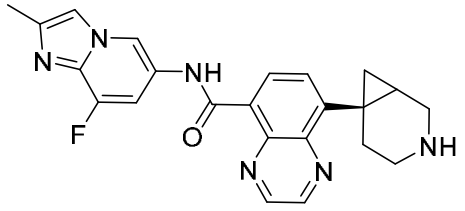
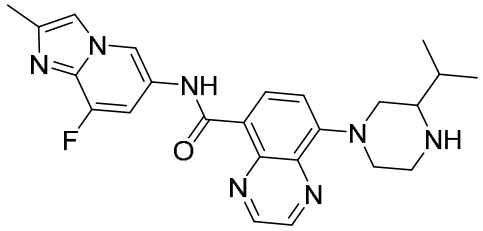
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	

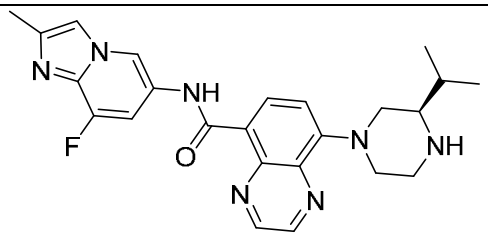
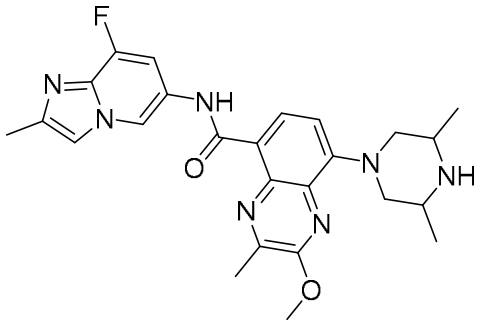
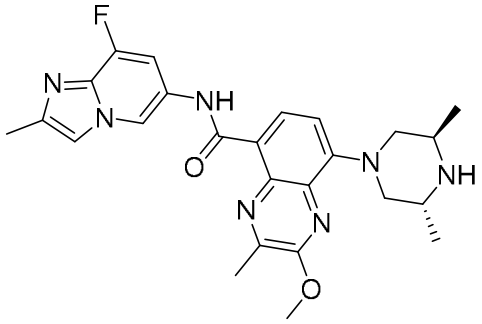
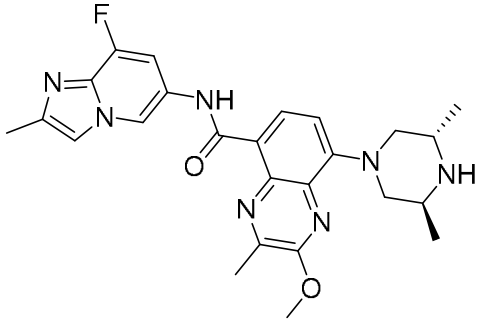
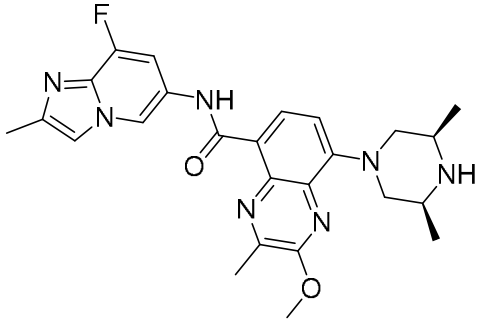
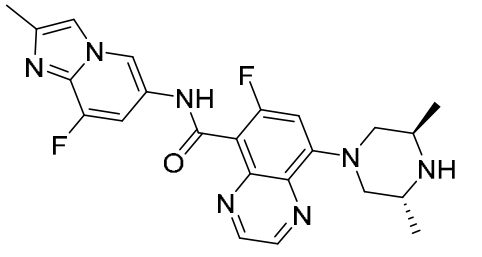
396	
397	
398	
399	
400	
401	

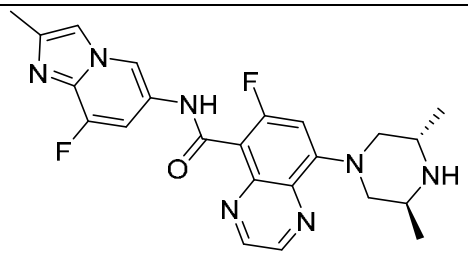
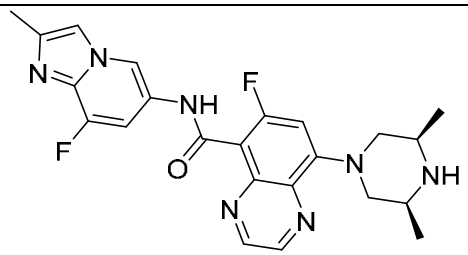
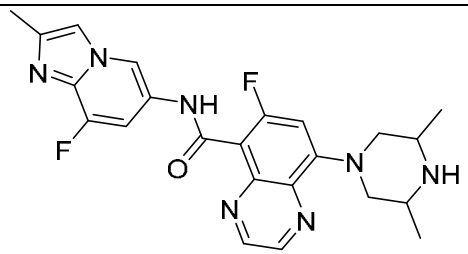
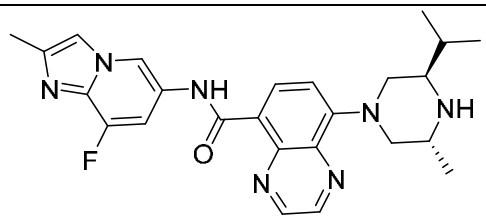
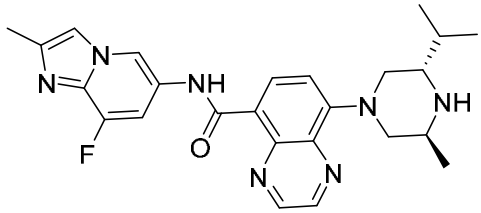
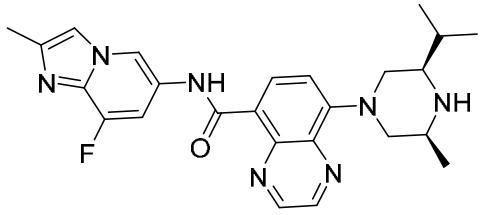
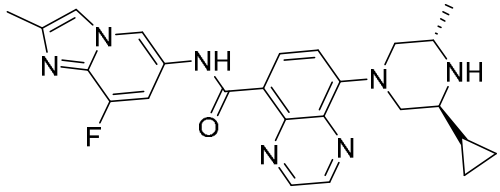
402	
403	
404	
405	
406	
407	

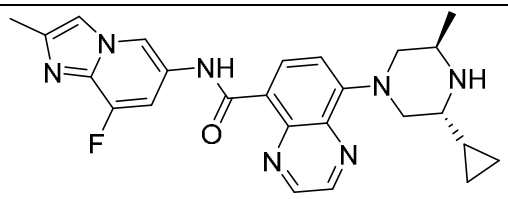
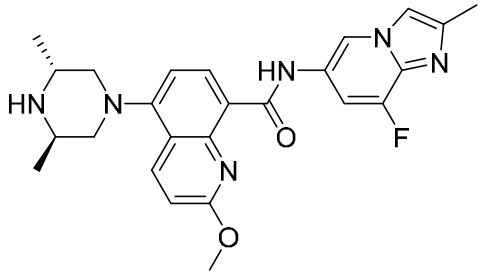
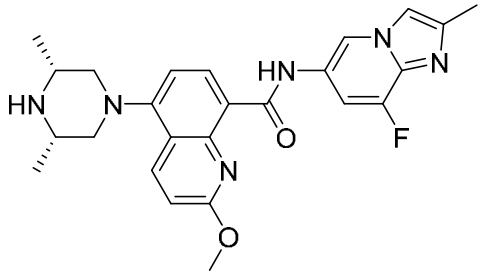
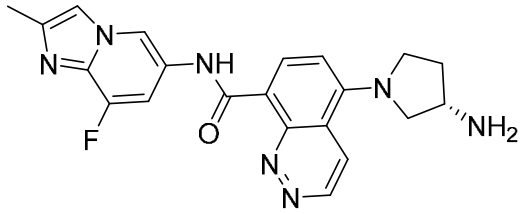
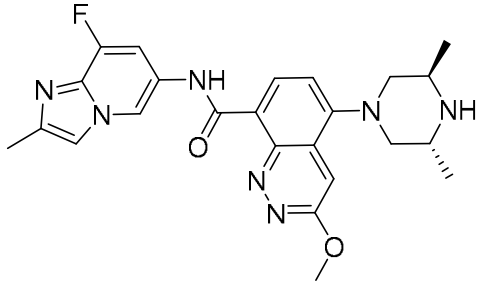
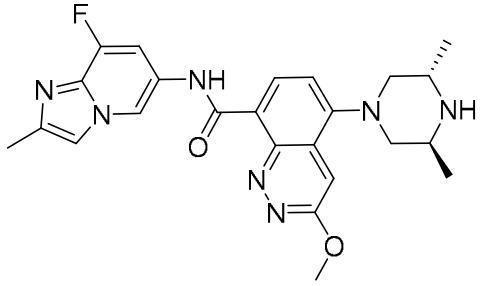
408	
409	
410	
411	
412	
413	

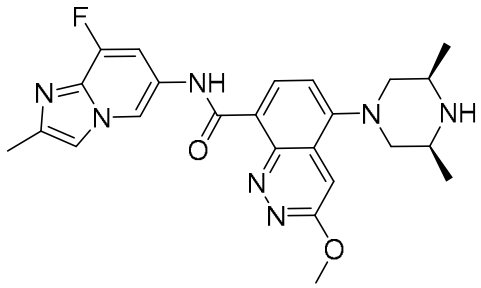
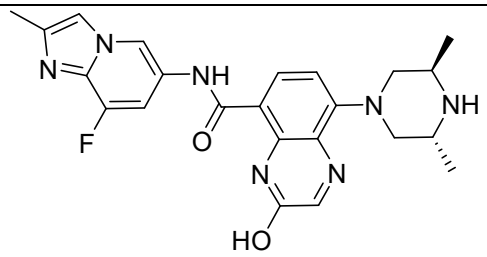
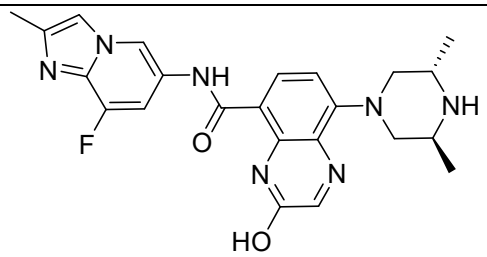
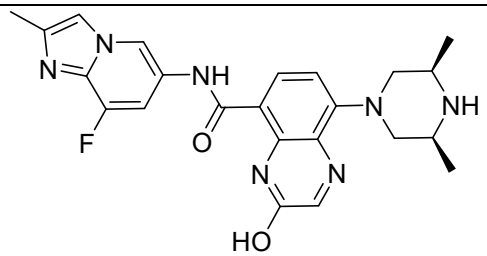
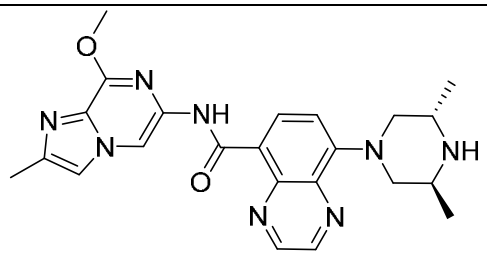
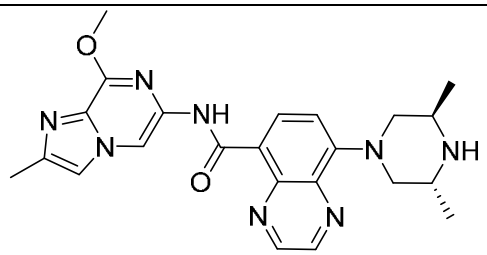
414	
415	
416	
417	
418	

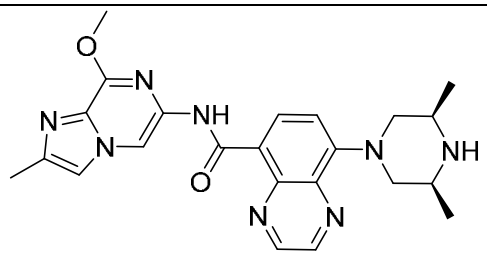
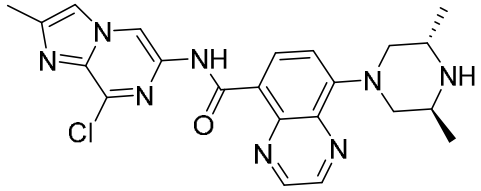
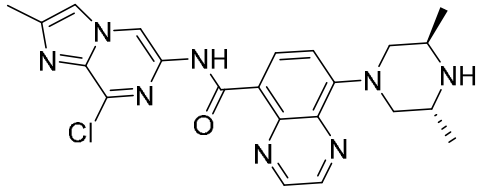
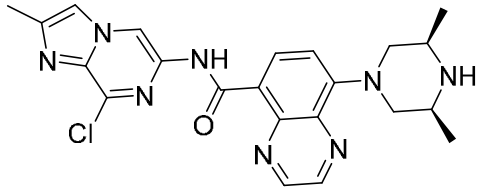
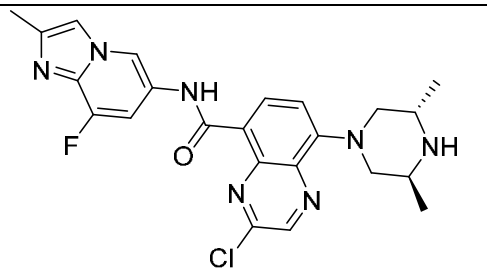
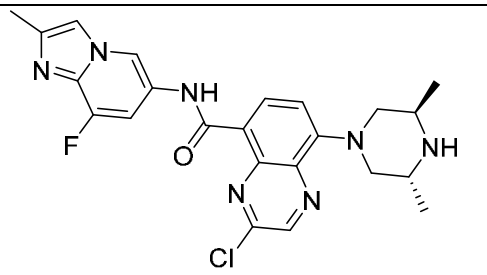
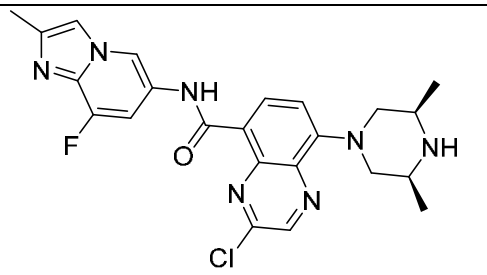
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	

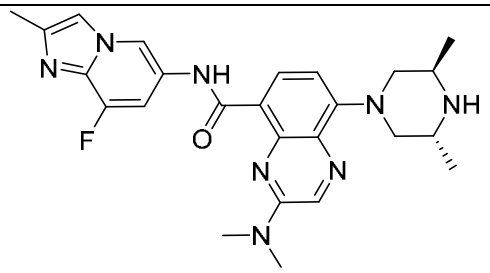
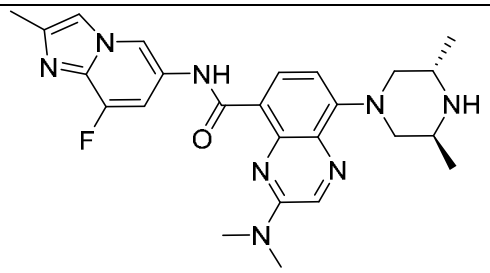
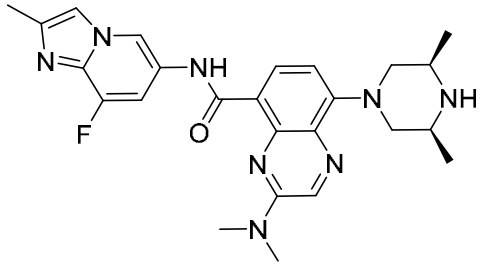
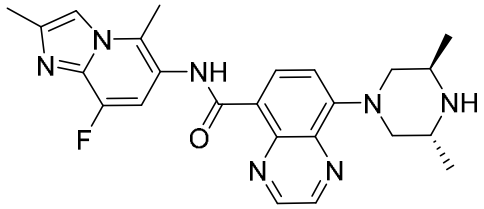
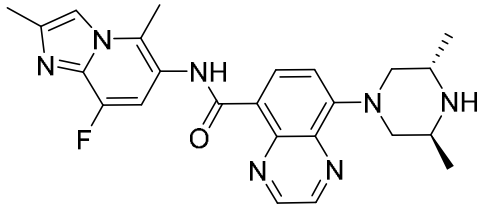
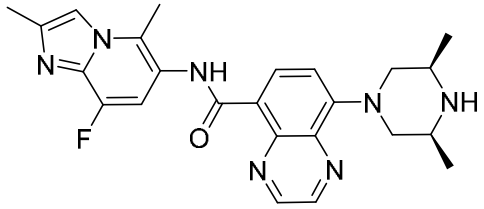
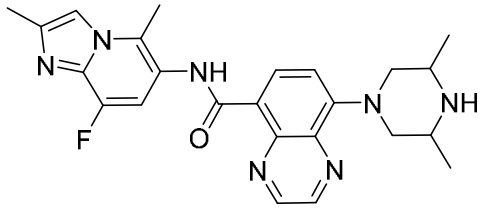
426	
427	
428	
429	
430	
431	

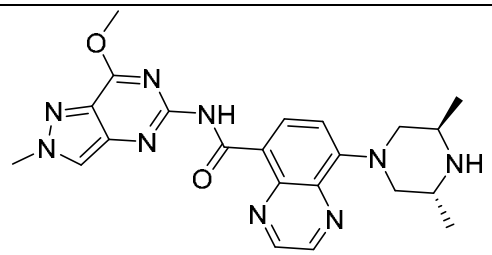
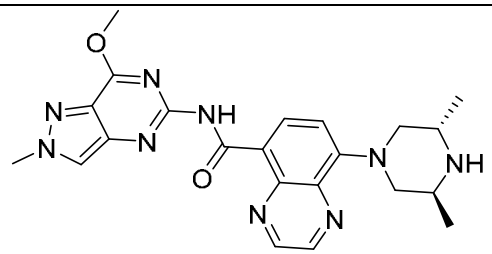
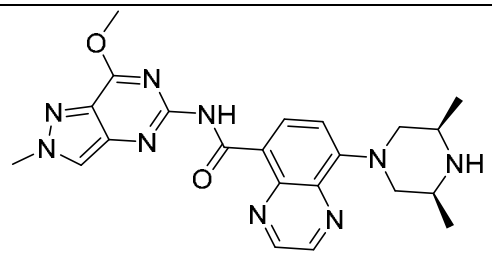
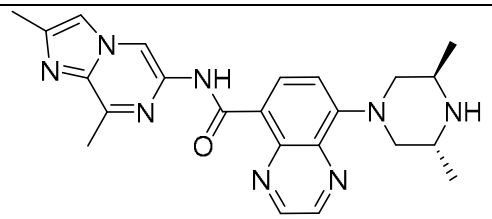
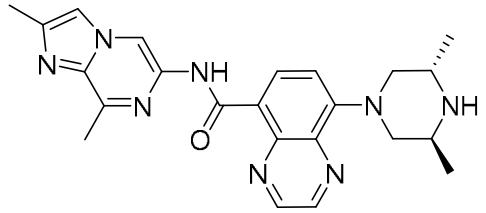
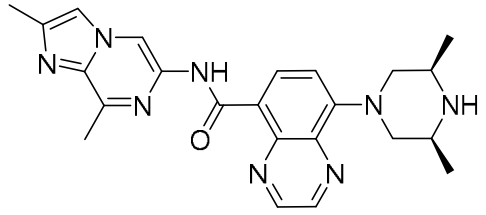
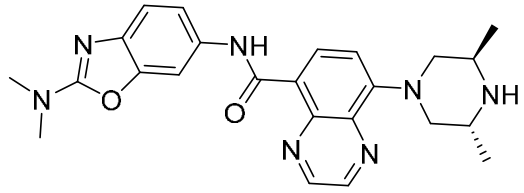
432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	

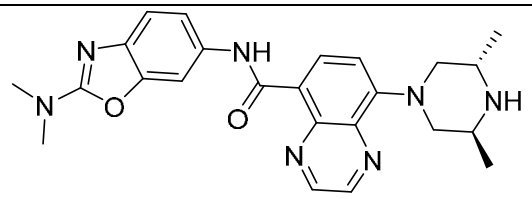
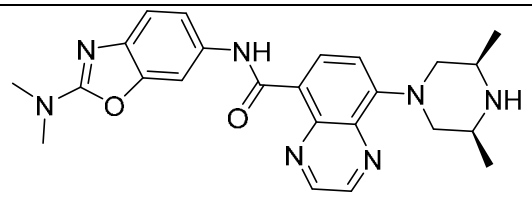
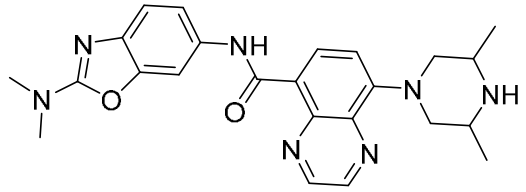
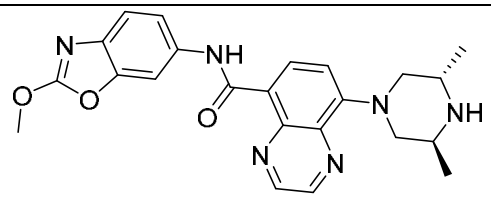
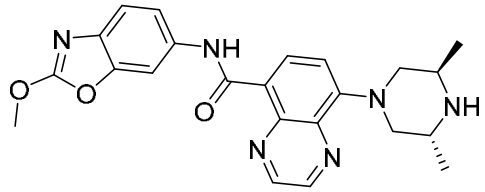
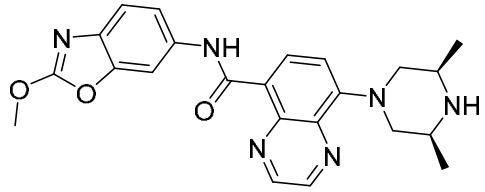
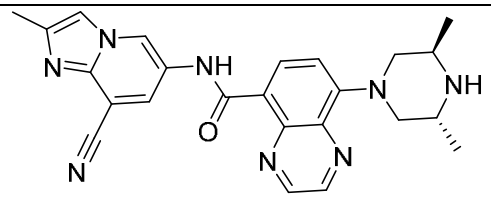
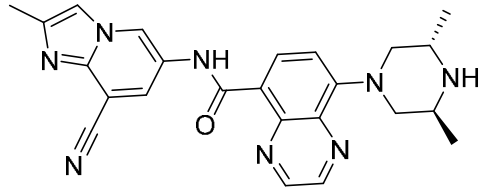
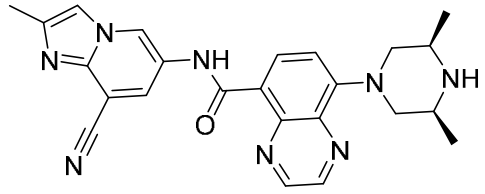
439	
440	
441	
442	
443	
444	

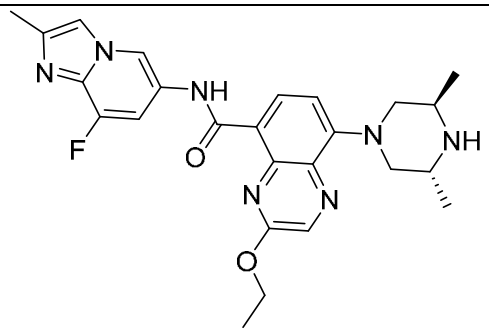
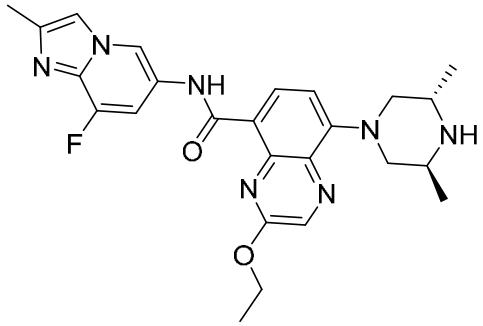
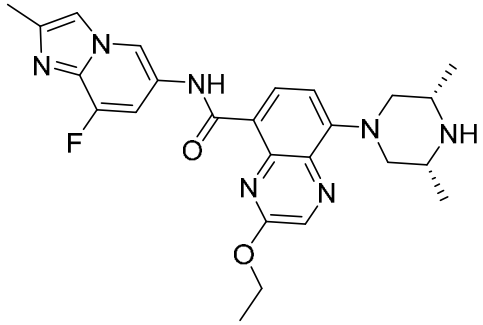
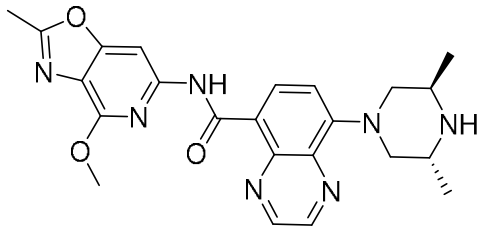
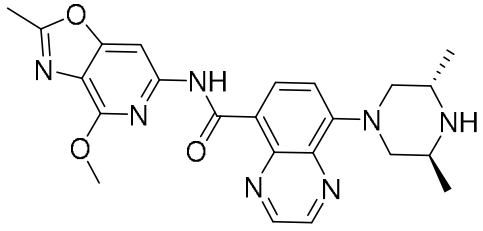
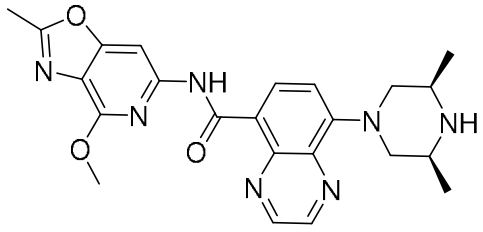
445	
446	
447	
448	
449	
450	

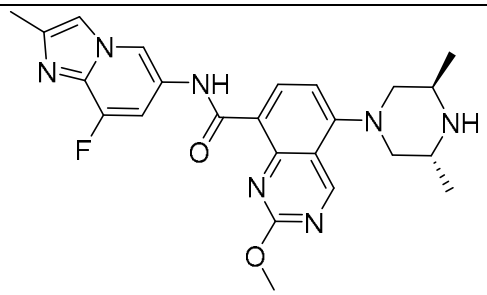
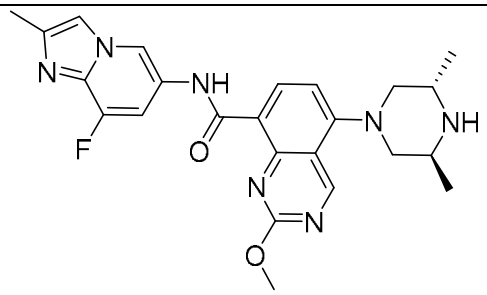
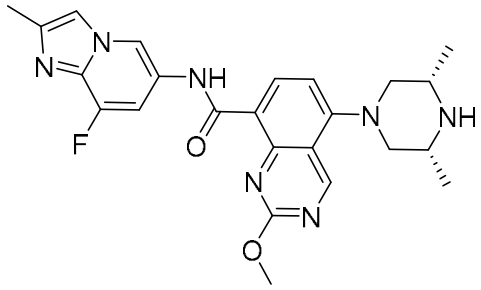
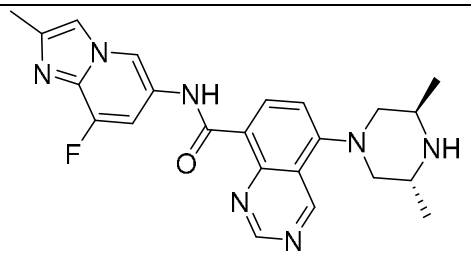
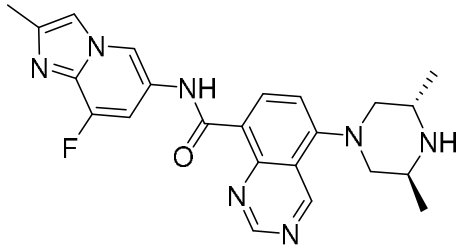
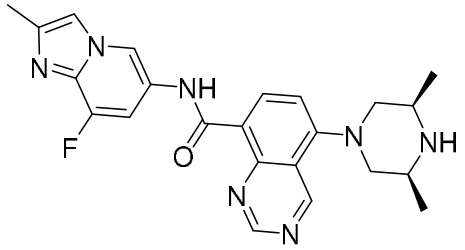
451	
452	
453	
454	
455	
456	
457	

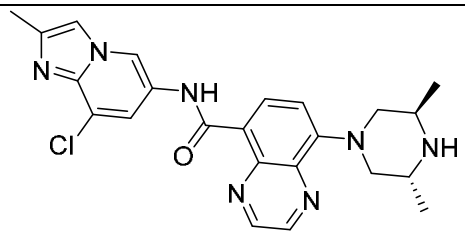
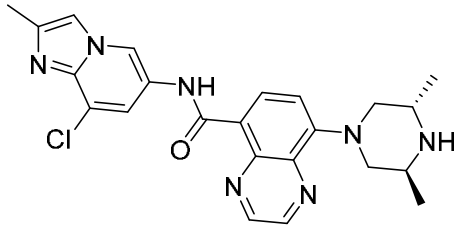
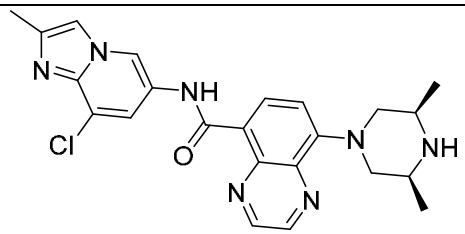
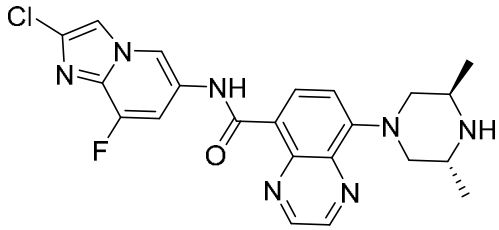
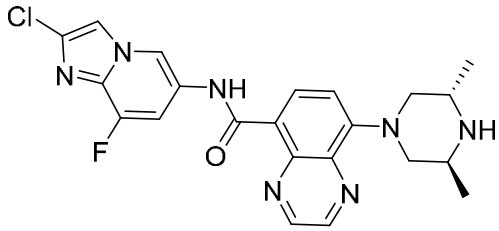
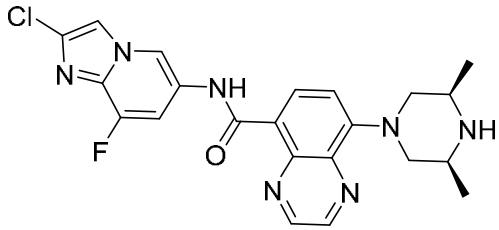
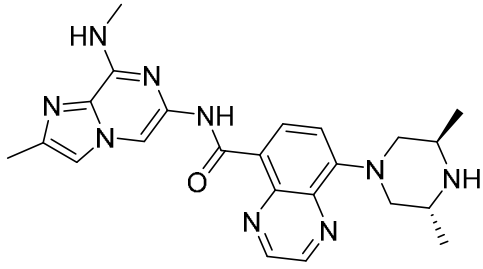
458	
459	
460	
461	
462	
463	
464	

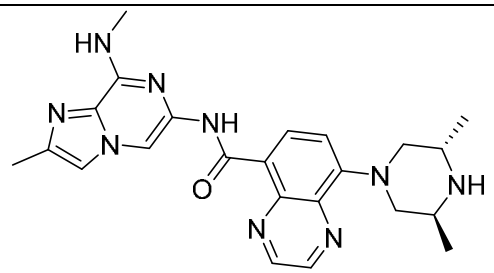
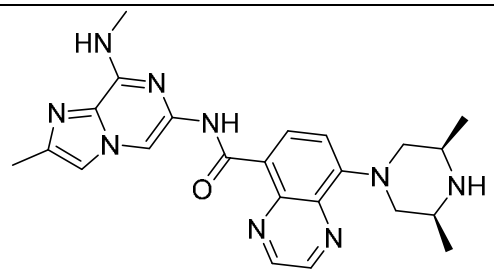
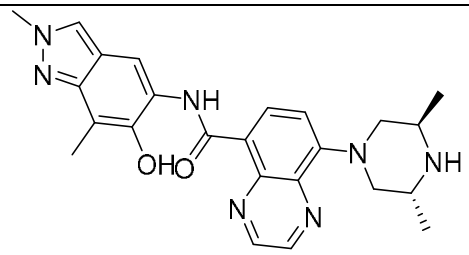
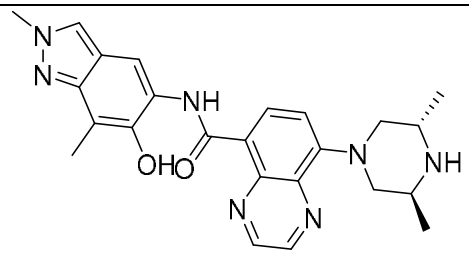
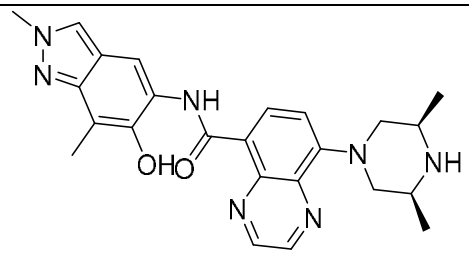
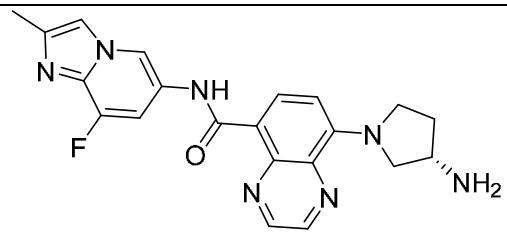
465	
466	
467	
468	
469	
470	
471	

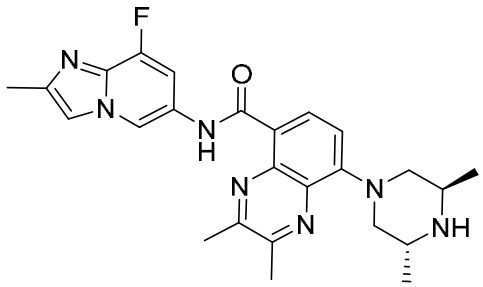
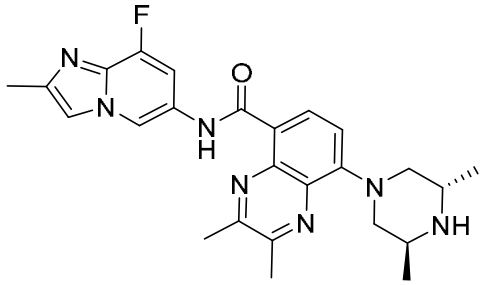
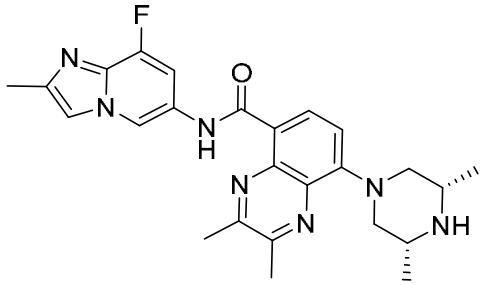
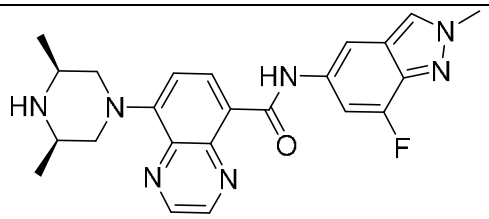
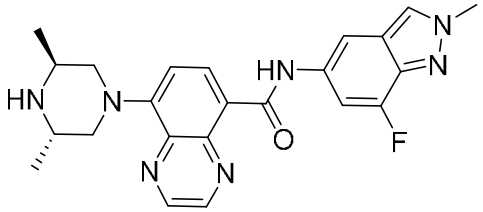
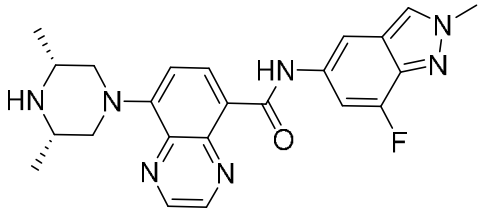
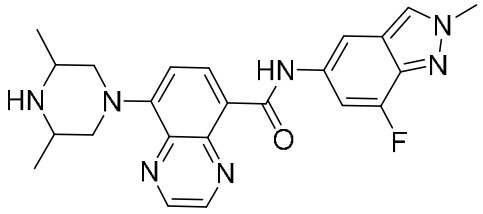
472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	
479	
480	

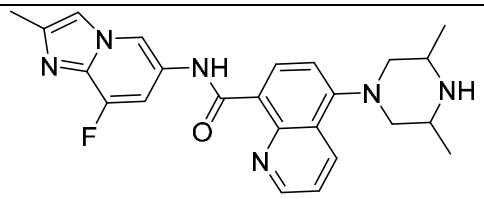
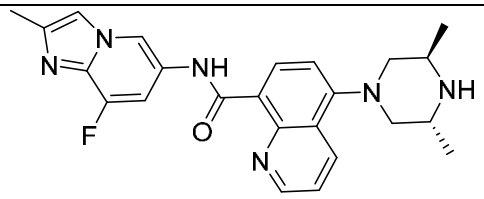
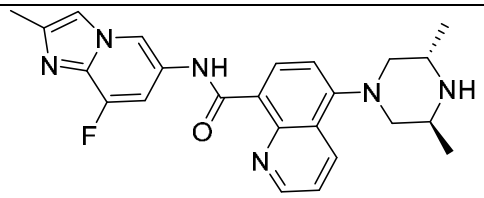
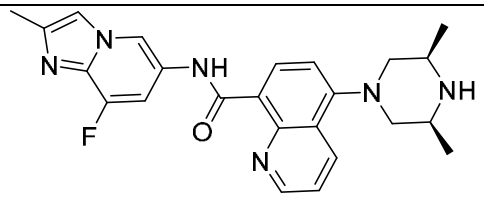
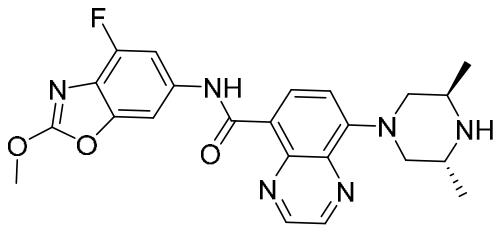
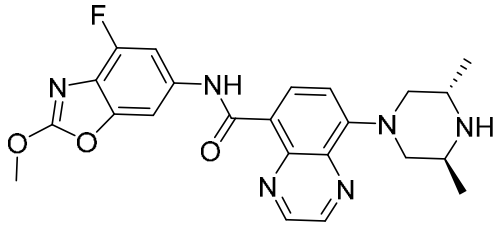
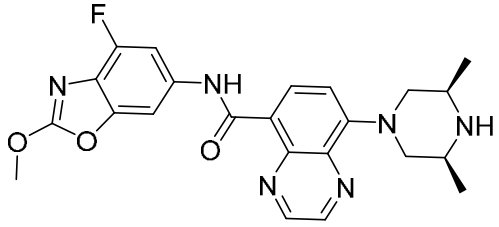
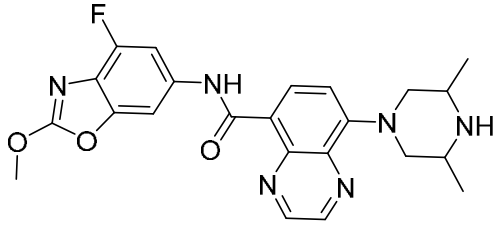
481	
482	
483	
484	
485	
486	

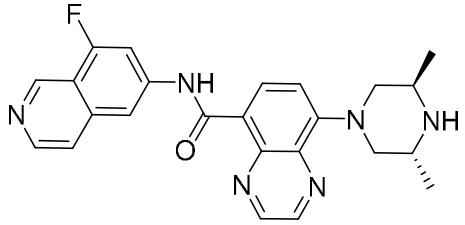
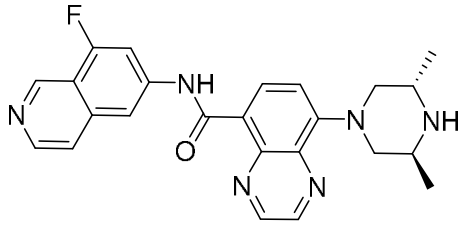
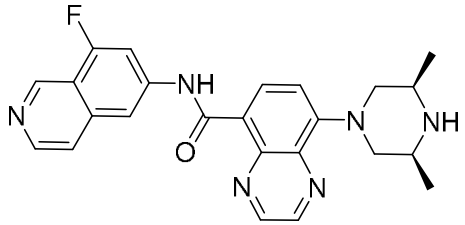
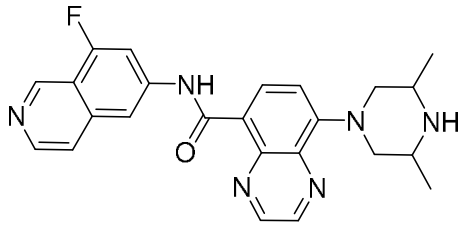
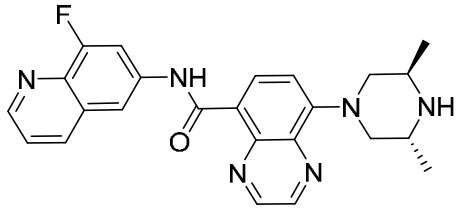
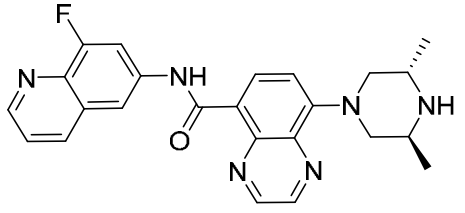
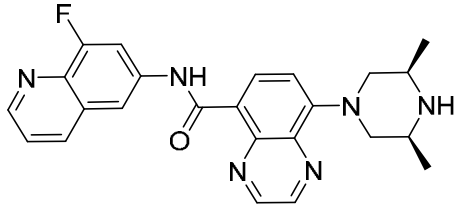
487	
488	
489	
490	
491	
492	

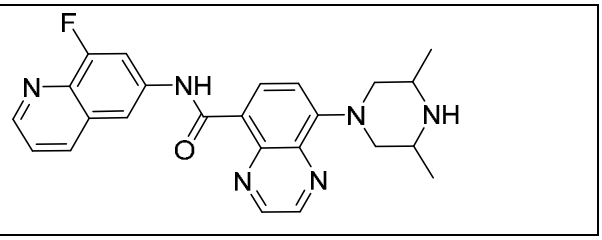
493	
494	
495	
496	
497	
498	
499	

500	
501	
502	
503	
504	
505	

506	
507	
508	
509	
510	
511	
512	

513	
514	
515	
516	
517	
518	
519	
520	

521	
522	
523	
524	
525	
526	
527	

529	

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de los Compuestos 161-184. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto distinto de los Compuestos 100-160. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del Compuesto 101, 103, 112, 128, 130, 137, 146, 147, 149, 151, 153, 157, 158, 159, 161, 162, 165, 169, 171, 172, o 173 En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I-g) se selecciona del Compuesto 101, 103, 112, 128, 130, 137, 146, 147, 149, 151, 153, 157, 158, 159, 161, 162, 165, 169, 171, 172 o 173.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) es: a) Compuesto 161; b) Compuesto 162; c) Compuesto 163; d) Compuesto 164; e) Compuesto 165; f) Compuesto 166; g) Compuesto 167; h) Compuesto 168; i) Compuesto 169; j) Compuesto 170; k) Compuesto 171; l) Compuesto 172; m) Compuesto 173; n) Compuesto 174; p) Compuesto 176; q) Compuesto 177; r) Compuesto 178; s) Compuesto 179; t) Compuesto 180; u) Compuesto 181; v) Compuesto 182; w) Compuesto 183; o x) Compuesto 184. En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), e (I-f) es el Compuesto 100, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 101, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 103, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperazinil); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 104, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 4,7-diazaspiro[2.5]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula ((I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 105, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2-dimetilpiperazinil); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 106, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, octahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 107, 153, 154 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 108, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(terc-butilamino)pirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el

Compuesto 109, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); W, Y y Z son cada uno N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), e (I-e), es el Compuesto 110, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X e Y son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); W y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), e (I-e), es el Compuesto 111, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W e Y son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 112, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 113, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 está ausente; W es -C(R^{3a})- (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (p. ej., CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., C(OCH_3)); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a) e (I-b) es el Compuesto 114, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2H-indazolil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 115, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metil-2H-indazolil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 116, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]oxazolil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 117, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4-fluoro-2-metilbenzo[d]tiazolil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 118, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-dimetilimidazo[1,2-a]piridinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 119, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) (I-f), e (I-g) es el Compuesto 120, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 121, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-

a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 122, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 4,6-dimetilpirazolo[1,5-a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 123, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 124, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 125, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, pirazilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 126, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 127, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades,

el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 128, 146, 147 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,2-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 129, 149, 150 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-etilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 130, 151, 152 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 131, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 132, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1,3'-bipirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 133, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N,N-dimetil)aminopirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 134, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperazinil); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es -N(R^4)- (p. ej., -N(CH_3)-); L^2 es -C(O)N(R^4)- (e.g., -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (p. ej., CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 135, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es -N(R^4)- (p. ej., -N(CH_3)-); L^2 es -C(O)N(R^4)- (e.g., -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (p. ej., CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 136, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N,N-dimetil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 137, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-terc-butil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 138, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-etil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y

X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 139, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-metilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 140, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 1-etilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 141, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 142, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 143, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 y L^2 están ausentes; W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., CH); X es C(R^{3a}) (p. ej., C(OH)); y Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a) e (I-b) es el Compuesto 144, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 145, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 5-metilamino-2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 148, 160 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, (1R,4S)-5-dimetilamino-2-azabiciclo[2.1.1]hexanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 155 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, (1R,5S)8-diazabiciclo[3.2.1]octanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 es -N(R^4)- (p. ej., -N(CH_3)-); L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 156, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinil); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X e Y son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); W y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), e (I-e), es el Compuesto 157, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N,N-dimetil)aminopiperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); X e Y son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); W y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), e (I-e), es el Compuesto 158, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (p. ej., C(CH_3)); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-g) es el Compuesto 159 o una sal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, (2S,6R)-2,6-dimetil-4-piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 161, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., C(CH_3)); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-g) es el Compuesto 162, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo,1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-il)etan-1-I); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 163, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 164, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-g) es el Compuesto

165, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es N, Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R3a); e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b) e (I-e) es el Compuesto 166, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 167, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 168, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., C(OCH_3)); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) y (I-g) es el Compuesto 169, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazinil); B es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperadinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 170, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo bicíclico (por ejemplo, 1,7-diazaspiro[3.5]nonanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es N; Z es N; e y es 1. En algunas

modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 171, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, (2S,6R)-2,6-dimetil-4-piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 172, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) ((p. ej., C($OCH_2CH_2OCH_3$)); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 173, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 176, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2-metilimidazo[1,2-a]pirazinil-8(7H)-I)); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) (I-f), e (I-g) es el Compuesto 177, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 2,7-dimetil-2H-pirazolo[3,4-c]piridinil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 178, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades,

el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f), e (I-g) es el Compuesto 179, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es N; Y es C(R^{3a}) (p. ej., C($OCH_2CH_2OCH_3$)); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 180, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 6-hidroxi-2,7-dimetil-2H-indazolil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e) e (I-f) es el Compuesto 181, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo,1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridina-8-il)etan-1-olil); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W y X son cada uno independientemente C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 182, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (p. ej., C(OCH_3)); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 183 o una sal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, piperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); X es C(R^{3a}) (p. ej., C(CH_2CH_3)); Y y Z son N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-d), (I-e), (I-f) e (I-g) es el Compuesto 185 o una sal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2,6-dimetilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es N; e y es 1. En

algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b) e (I-e) es el Compuesto 186, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 2-metilpiperazinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), e (I-e) es el Compuesto 187, 188 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monociclico (por ejemplo, 1,7-diazaspiro[3.5]nonanilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (p. ej., CH); Y es C(R^{3a}) (p. ej., CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a), e (I-e) es el Compuesto 189, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

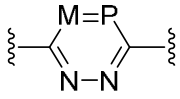
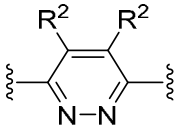
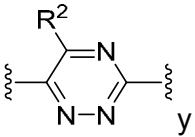
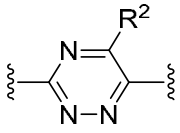
En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 3-(N-metilamino)pirrolidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a) e (I-e) es el Compuesto 190, 193, 194 o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-etilamino)piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a) e (I-e) es el Compuesto 191, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, para la Fórmula (I), A es heterociclilo monocíclico (por ejemplo, 4-(N-metil)aminometanil)piperidinilo); B es heteroarilo bicíclico (por ejemplo, 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridinilo); L^1 está ausente; L^2 es -C(O)N(R^4)- (por ejemplo, -C(O)N(H)-); W es N; X es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Y es C(R^{3a}) (por ejemplo, CH); Z es N; e y es 1. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (I), (I-a) e (I-e) es el Compuesto 192, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se describe generalmente en el presente documento, para la Fórmula (II), cada uno de M y P se refiere independientemente a C(R^2) o N. En algunas modalidades, cada uno de M y P es independientemente C(R^2) o N. En algunas modalidades, M y P son cada uno independientemente C(R^2), por ejemplo, CH. En algunas modalidades, uno de M y P es C(R^2), y el otro de M y P es N. En algunas modalidades, M es C(R^2). En algunas modalidades, M es

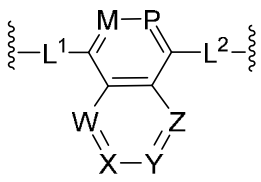
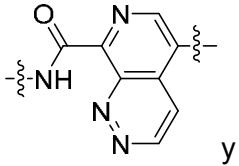
N. En algunas modalidades, P es C(R^2). En algunas modalidades, P es N. En algunas modalidades, M es C(R^2) (por ejemplo, CH) y P es N. En algunas modalidades, M es N y P es C(R^2) (por ejemplo, CH).

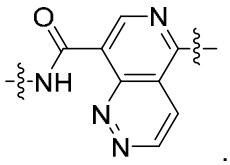
En algunas modalidades,  se selecciona de  ,  y  , en donde R^2 es como se define anteriormente. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno.

Como se describe generalmente en el presente documento, para la Fórmula (II), W, X, Y y Z se refieren cada uno independientemente a C(R^3) o N. En algunas modalidades, al menos uno de W, X, Y y Z es N. En algunas modalidades, al menos dos de W, X, Y y Z son N. En algunas modalidades, al menos dos de X, Y y Z son N. En algunas modalidades, al menos uno de Y y Z es N. En algunas modalidades, X es N. En algunas modalidades, X es C(R^3) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, Y es N. En algunas modalidades, Y es C(R^3) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, Z es N. En algunas modalidades, Z es C(R^3) (por ejemplo, CH).

En algunas modalidades, W es C(R^3). En algunas modalidades, W es C(R^3) (por ejemplo, CH), dos de X, Y y Z son N, y el otro de X, Y y Z es C(R^3) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, W es C(R^3) (p. ej., CH), uno de X, Y y Z es C(R^3) (por ejemplo, CH), y los otros de X, Y y Z son cada uno independientemente N. En algunas modalidades, X e Y son cada uno independientemente N, y W y Z son cada uno independientemente C(R^3) (por ejemplo, CH). En algunas modalidades, W y X son cada uno independientemente C(R^3) (por ejemplo, CH), e Y y Z son cada uno independientemente N.

En algunas modalidades, cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, es -N(R^3)- (por ejemplo, -N(CH_3)-, C_6-C_{12}-arileno, -N(R^4)C (O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde el arileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, es -N(R^4)C(O)- o -C(O)N(R^4)-. En algunas modalidades, cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)N(R^4)-. En algunas modalidades, L^2 está ausente. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)NH- y L^2 está ausente.

En algunas modalidades,  se selecciona de  y



En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6(por ejemplo, $–CF_3$). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido o haloalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es metilo.

En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo (p. ej., heterociclilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es arilo. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido, alquilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquilen-heteroarilo C_1-C_6 no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es arilo sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo sustituido con uno o más R^6.

En algunas modalidades, R^1 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BR^C$ (por ejemplo, NH_2 o NMe_2). En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BC(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–SR^E$. En algunas modalidades, R^1 es $–S(O)_xR^D$. En algunas modalidades, R^1 es halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, R^1 es ciano. En algunas modalidades, R^1 es nitro ($-NO_2$). En algunas modalidades, R^1 es oxo.

En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los

átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros. El cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más R^6.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^2 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^2 es fluoro. En algunas modalidades, R^2 es ciano.

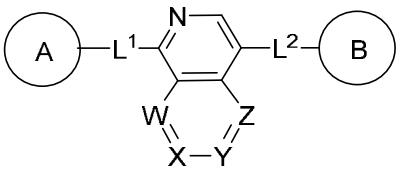
En algunas modalidades, R^A es hidrógeno. En algunas modalidades, R^A es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^A es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es arilo. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo. En algunas modalidades, R^A es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^A es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es $C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^A es $–S(O)_xR^D$.

En algunas modalidades, R^B, R^C o ambos son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo u $–OR^A$. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, uno de R^B y R^C es hidrógeno, y el otro de R^B y R^C es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^8 (p. ej. 1, 2 o 3 R^8).

En algunas modalidades, R^D, es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), o alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, cada uno de R^D y R^E es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, R^D es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^D es heterociclilo. En algunas modalidades, R^E es heterociclilo. En algunas modalidades, R^D es arilo. En algunas modalidades, R^E es arilo. En algunas modalidades, R^D es heteroarilo. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo. En algunas modalidades, R^D es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^E es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^D es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es alquilen-heteroarilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, x es 0. En algunas modalidades, x es 1. En algunas modalidades, x es 2.

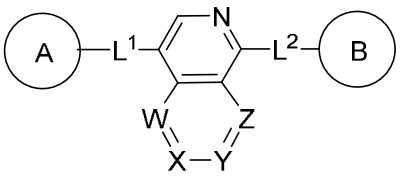
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-a):



(II-a), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; W, X, Y, y Z son cada uno independientemente C(R^3) o N, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es N; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, alquilen--heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, –OR^A, –NR^BR^C,–$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)OR^D$, o –$S(O)_xR^D$, o –$C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R^D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –OR^A, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, o –$S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-

C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y x es 0, 1 o 2.

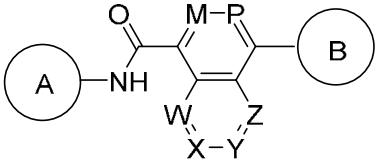
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-b):



(II-b), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; W, X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^3)$ o N, en donde al menos uno de W, X, Y y Z es N; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, alquilen--heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$,$–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, o $–C(O)R^D$; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-

C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–OR^A$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y x es 0, 1 o 2.

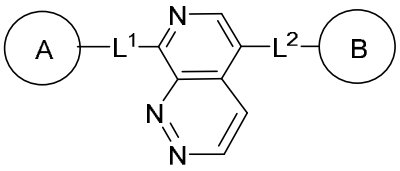
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-c):



(II-c), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; M y P son cada uno independientemente $C(R^2)$ o N, en donde al menos uno de M y P es independientemente N; W, X, Y, y Z son cada uno independientemente $C(R^3)$ o N, en donde al menos uno de W, X, Y, y Z es N; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$,$–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, o $–C(O)R^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo

C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –C(O)R^D, o –S(O)$_x$$R^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroario, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –OR^A, –C(O)NR^BR^C, –C(O)R^D, –C(O)OR^D, o –S(O)$_x$$R^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o –OR^{A1}; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo o –OR^A; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y x es 0, 1 o 2.

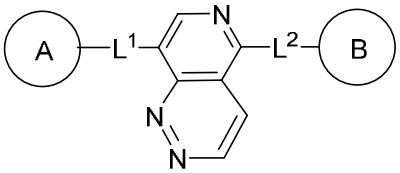
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-d):



(II-d), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^4)-, -N(R^4)C(O)-, o -C(O)N(R^4)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, alquenilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –NR^BC(O)R^D, –NO_2, –C(O)NR^BR^C, –C(O)R^D, –C(O)OR^D, o –S(O)$_x$$R^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –C(O)R^D, o –C(O)OR^D; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –NR^BC(O)R^D, –NO_2, –C(O)NR^BR^C, –C(O)R^D, –C(O)OR^D, o –S(O)$_x$$R^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está

opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–OR^A$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroalquilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y x es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) es un compuesto de la Fórmula (II-e):

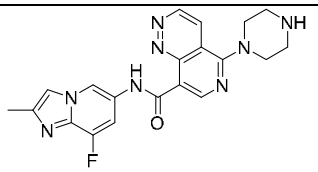
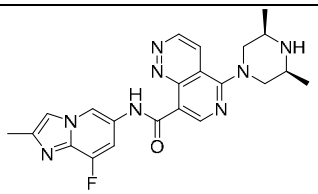
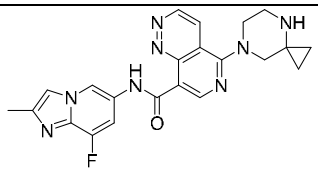
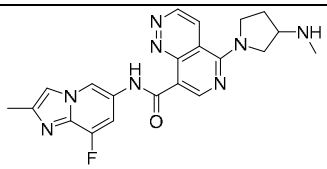
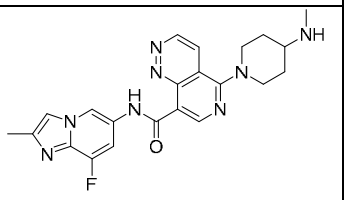
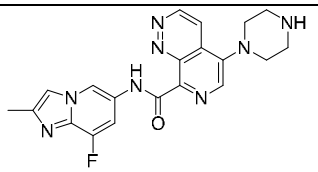
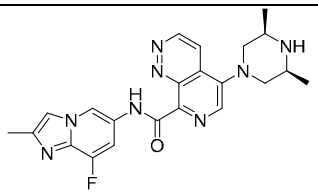
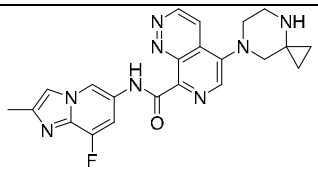
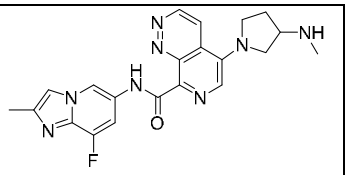
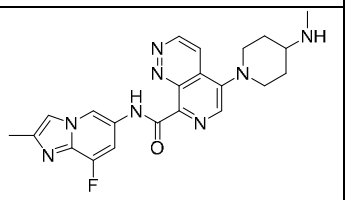
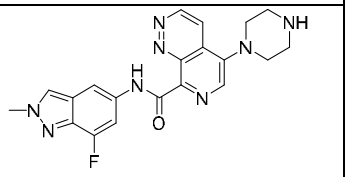
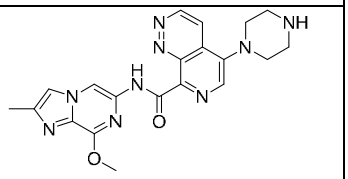
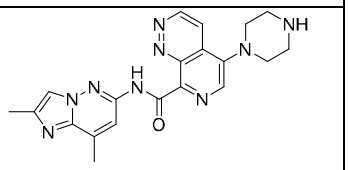
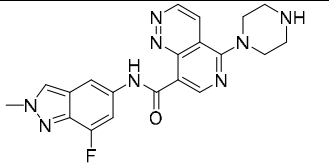
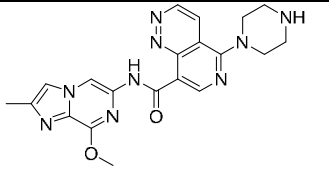
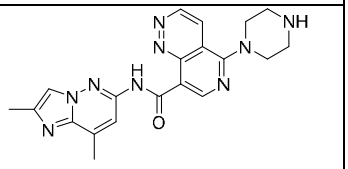


(II-e), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; cada uno de L^1 y L^2 está independientemente ausente, alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^4)$-, $-N(R^4)C(O)$-, o $-C(O)N(R^4)$-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_2-C_6, alquenilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^6; cada R^4 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^6 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo,

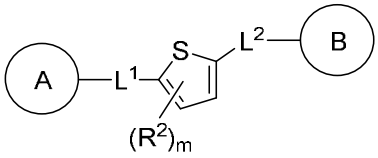
alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–OR^A$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, o $–S(O)_xR^D$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroalquilo C_1-C_6; cada R^7 es alquilo C_1-C_6, halo, ciano, oxo, o $–OR^{A1}$; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^{A1} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6; y x es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona de un compuesto de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 2: Compuestos ejemplares de Fórmula (II)

Compuesto n.°	Estructura
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	
558	
559	
560	
561	
562	
563	
564	
565	

En otro aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de la Fórmula (III):



(III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 y L^2 están cada uno independientemente ausentes, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o –OR^A; cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u –OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R^D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B and R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, –OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es

independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

Como se describe generalmente en el presente documento, para la Fórmula (III), cada uno de L^1 y L^2 puede estar independientemente ausente o referirse a un alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, un grupo -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4.

En algunas modalidades, L^1 está ausente. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6(por ejemplo, alquileno C_1, alquileno C_2, alquileno C_3, alquileno C_4, alquileno C_5o alquileno C_6). En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1-C_6 sustituido, por ejemplo, alquileno C_1-C_6 sustituido por uno o más R^4. En algunas modalidades, L^1 es alquileno C_1 sustituido con un R^4. En algunas modalidades, L^1 es -CH_2- (o metileno). En algunas modalidades, L^1 es -C(O)- (o carbonilo).

En algunas modalidades, L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4.

En algunas modalidades, L^2 está ausente. En algunas modalidades, L^2 es alquileno C_1-C_6(por ejemplo, alquileno C_1, alquileno C_2, alquileno C_3, alquileno C_4, alquileno C_5o alquileno C_6). En algunas modalidades, L^2 es alquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^2 es alquileno C_1-C_6 sustituido, por ejemplo, alquileno C_1-C_6 sustituido por uno o más R^4. En algunas modalidades, L^2 es alquileno C_1 sustituido con un R^4. En algunas modalidades, L^2 es-CH_2- (o metileno). En algunas modalidades, L^2 es -C(O)- (o carbonilo).

En algunas modalidades, L^2 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4.

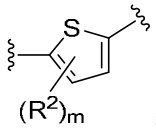
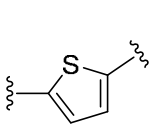
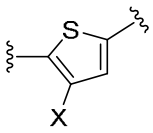
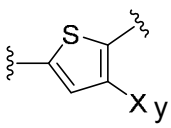
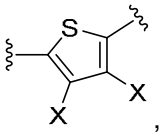
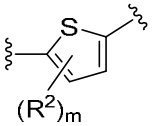
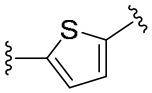
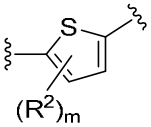
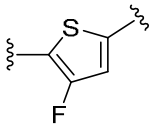
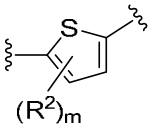
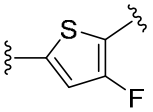
En algunas modalidades, L^1 es heteroalquileno C_1-C_6(por ejemplo, heteroalquileno C_1, heteroalquileno C_2, heteroalquileno C_3, heteroalquileno C_4, heteroalquileno C_5o heteroalquileno C_6). En algunas modalidades, L^1 es heteroalquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquileno C_1-C_6 sustituido con uno o más R^4. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende 1 o más heteroátomos. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo. En algunas modalidades, L^1 está ausente, es -N(R^3)C(O)- o -C(O)N(R^3)-. En algunas modalidades, L^1 es -N(R^3)C(O)-. En algunas modalidades, L^1 es -C(O)N(R^3)-.

En algunas modalidades, L^2 es heteroalquileno C_1-C_6(por ejemplo, heteroalquileno C_1, heteroalquileno C_2, heteroalquileno C_3, heteroalquileno C_4, heteroalquileno C_5o heteroalquileno C_6). En algunas modalidades, L^2 es heteroalquileno C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, L^2 es heteroalquileno C_1-C_6 sustituido con uno o más R^4. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende 1 o más heteroátomos. En algunas modalidades, el heteroalquileno comprende uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio o fósforo. En algunas modalidades, L^2 está ausente, es -N(R^3)C(O)- o -C(O)N(R^3)-. En algunas modalidades, L^2 es -N(R^3)C(O)-. En algunas modalidades, L^2 es -C(O)N(R^3)-.

En algunas modalidades, cada uno de L^1 y L^2 no están ambos ausentes. En algunas modalidades, L^1 está ausente y L^2 es -N(R^3)C(O)- o -C(O)N(R^3)-. En algunas modalidades, L^2 está ausente y L^1 es -N(R^3)C(O)- o -C(O)N(R^3)-.

En algunas modalidades, L^1 es oxígeno. En algunas modalidades, L^1 es nitrógeno, que puede estar sustituido con R^3. En algunas modalidades, L^1 es nitrógeno sustituido con un R^3. En algunas modalidades, L^1 es -N(R^3)-. En algunas modalidades, L^1 es -N(CH_3)-. En algunas modalidades, L^1 es -NH-. En algunas modalidades, L^1 es -O-.

En algunas modalidades, L^2 es oxígeno. En algunas modalidades, L^2 es nitrógeno, que puede estar sustituido con R^3. En algunas modalidades, L^2 es nitrógeno sustituido con un R^3. En algunas modalidades, L^2 es -N(R^3)-. En algunas modalidades, L^2 es -N(CH_3)-. En algunas modalidades, L^2 es -NH-. En algunas modalidades, L^2 es -O-.

En algunas modalidades,  se selecciona de  ,  ,  y  , en donde cada X es independientemente halo (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  . En algunas modalidades,  es  .

En algunas modalidades, R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6(por ejemplo, $–CF_3$). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido o haloalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es metilo.

En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo (p. ej., heterociclilo de 3-7 miembros). En algunas modalidades, R^1 es arilo. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido, alquilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilen-arilo C_1-C_6 no sustituido, alquilen-heteroarilo C_1-C_6 no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es heterociclilo sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es arilo sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es alquenilen-arilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es alquilen-heteroarilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^5. En algunas modalidades, R^1 es heteroarilo sustituido con uno o más R^5.

En algunas modalidades, R^1 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BR^C$ (por ejemplo, NH_2 o NMe_2). En algunas modalidades, R^1 es $–NR^BC(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^1 es $–SR^E$. En algunas modalidades, R^1 es $–S(O)_xR^D$. En algunas modalidades, R^1 es halo, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo. En algunas modalidades, R^1 es ciano. En algunas modalidades, R^1 es nitro ($-NO_2$). En algunas modalidades, R^1 es oxo.

En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los

átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 3-7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un arilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heteroarilo de 5 o 6 miembros. El cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más R^5.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^2 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^2 es fluoro. En algunas modalidades, R^2 es ciano. En algunas modalidades, R^2 es $–OR^A$ (por ejemplo, –OH).

En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^3 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^3 es metilo.

En algunas modalidades, R^4 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^4 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^4 es haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $–CF_3$ o $–CHF_2$). En algunas modalidades, R^4 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^4 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^4 es ciano. En algunas modalidades, R^4 es oxo. En algunas modalidades, R^4 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^4 es $–NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^4 es $–C(O)R^D$ o $–C(O)OR^D$.

En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^5 es alquinilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R^5 es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquenilo C_2-C_6 no sustituido, alquinilo C_2-C_6 no sustituido, haloalquilo C_1-C_6 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es alquenilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es alquinilo C_2-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es haloalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido con uno o más R^{11}.

En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^5 es heterociclilo. En algunas modalidades, R^5 es arilo. En algunas modalidades, R^5 es heteroarilo. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es cicloalquilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es heterociclilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es arilo sustituido con uno o más R^{11}. En algunas modalidades, R^5 es heteroarilo sustituido con uno o más R^{11}.

En algunas modalidades, R^5 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo). En algunas modalidades, R^5 es ciano. En algunas modalidades, R^5 es oxo. En algunas modalidades, R^5 es $–OR^A$. En algunas modalidades, R^5 es $–NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^5 es $–NR^BC(O)R^D$. En algunas modalidades, R^5 es $–NO_2$. En algunas modalidades, R^5 es $–C(O)NR^BR^C$. En algunas modalidades, R^5 es $–C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^5 es $–C(O)OR^D$. En algunas modalidades, R^5 es $–SR^E$. En algunas modalidades, R^5 es $–S(O)_xR^D$.

En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^7 es halo, (por ejemplo, fluoro, cloro, bromo o yodo).

En algunas modalidades, R^{11} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^{11} es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^{11} es haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $–CF_3$ o $–CHF_2$). En algunas modalidades, R^{11} es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^{11} es heterociclilo. En algunas modalidades, R^{11} es arilo. En algunas modalidades, R^{11} es heteroarilo. En algunas modalidades, R^{11} es halo. En algunas modalidades, R^{11} es ciano. En algunas modalidades, R^{11} es oxo. En algunas modalidades, R^{11} es $–OR^A$.

En algunas modalidades, R^A es hidrógeno. En algunas modalidades, R^A es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^A es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es arilo. En algunas modalidades, R^A es heteroarilo. En algunas modalidades, R^A es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^A es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^A es $C(O)R^D$. En algunas modalidades, R^A es $–S(O)_xR^D$.

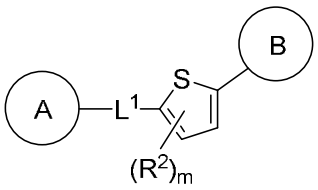
En algunas modalidades, R^B, R^C o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo u $–OR^A$. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^B y R^C es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, uno de R^B y R^C es hidrógeno, y el otro de R^B y R^C es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de R^7 (p. ej. 1, 2 o 3 R^7).

En algunas modalidades, R^D, R^E o ambos son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo), o alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, cada uno de R^D y R^E es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^D y R^E es independientemente alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es hidrógeno. En algunas modalidades, R^E es hidrógeno. En algunas modalidades, R^D es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^E es alquilo

C_1-C_6 (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades, R^D es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es heteroalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^D es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^E es cicloalquilo. En algunas modalidades, R^D es heterociclilo. En algunas modalidades, R^E es heterociclilo. En algunas modalidades, R^D es arilo. En algunas modalidades, R^E es arilo. En algunas modalidades, R^D es heteroarilo. En algunas modalidades, R^E es heteroarilo. En algunas modalidades, R^D es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^E es alquilen-arilo C_1-C_6 (por ejemplo, bencilo). En algunas modalidades, R^D es alquilen-heteroarilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R^E es alquilen-heteroarilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, m es un número entero entre 0 y 2 (por ejemplo, 0, 1 o 2). En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 1 y R^2 es halo. En algunas modalidades, m es 1 y R^2 es fluoro. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, x es un número entero entre 0 y 2 (por ejemplo, 0, 1 o 2). En algunas modalidades, x es 0. En algunas modalidades, x es 1. En algunas modalidades, x es 2.

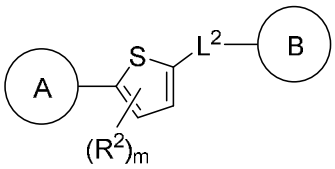
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-a):



(III-a), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde alquileno y heteroalquileno están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada

cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u –ORA; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –C(O)RD, o –S(O)xRD; cada uno de R^B and R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, –ORA; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

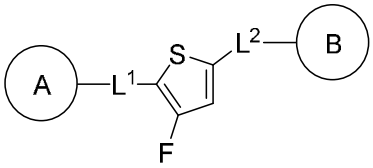
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-b):



(III-b), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^2 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde alquileno y heteroalquileno están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO^2$, $–C(O)NR^BR^C$, –

$C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R_D$, $–NO^2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)^xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R_7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R_D$, o $–S(O)^xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6,cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

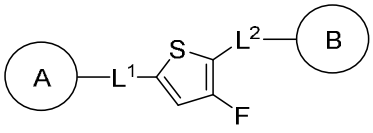
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-c):



(III-c), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 y L^2 están cada uno independientemente ausentes, son alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, $-N(R^3)$-, $-N(R^3)C(O)$-, o $-C(O)N(R^3)$-, en

donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; y x es 0, 1, o 2.

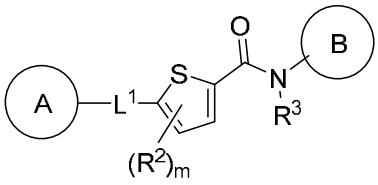
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-d):



(III-d), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente

sustituido con uno o más R^1; L^1 y L^2 están cada uno independientemente ausentes, son alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde cada alquileno y heteroalquileno está opcionalmente sustituido con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^3 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, o $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; y x es 0, 1, o 2.

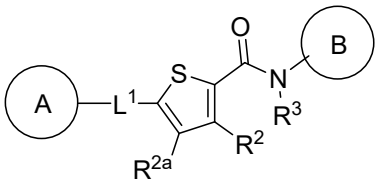
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-e):



(III-e), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C^6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde alquileno y heteroalquileno están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4; cada R_1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C^6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R_D$, –NO^2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR_E, o –$S(O)^xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; cada R^2 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o –OR^A; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$C(O)R^D$, o –$C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R_D$, –NO^2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C^6 o halo; cada R_{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u –OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R_D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B and R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, –OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-

C_6,cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; m es 0, 1, o 2; y x es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-f):

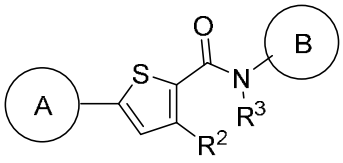


(III-f),

o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; L^1 está ausente, es alquileno C_1-C_6, heteroalquileno C_1-C_6, -O-, -C(O)-, -N(R^3)-, -N(R^3)C(O)-, o -C(O)N(R^3)-, en donde alquileno y heteroalquileno están opcionalmente sustituidos con uno o más R^4; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, u $–OR^A$; R^{2a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, o $–C(O)OR^D$; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, C_1-C_6-heteroalkyl, C_1-C_6-haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo, u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo

C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B i R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; y x es 0, 1, o 2.

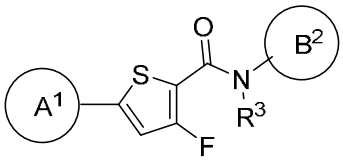
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-g):



(III-g), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A y B son cada uno independientemente cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$;

cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, –OR^A; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; y x es 0, 1 o 2.

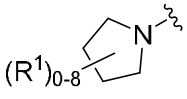
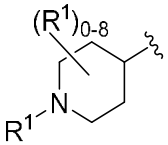
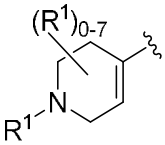
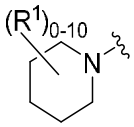
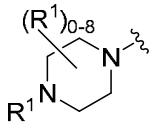
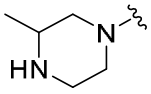
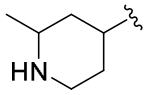
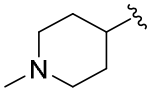
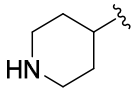
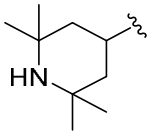
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-h):



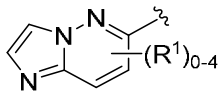
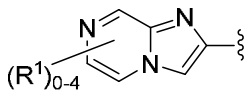
(III-h), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es heterociclilo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; B^1 es heteroarilo monocíclico o bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, –OR^A, –NR^BR^C, –$NR^BC(O)R^D$, –NO_2, –$C(O)NR^BR^C$, –$C(O)R^D$, –$C(O)OR^D$, –SR^E, o –$S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u –OR^A; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, –$C(O)R^D$, o –$S(O)_xR^D$; cada uno de R^B and R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, –

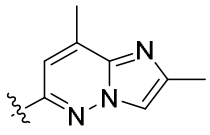
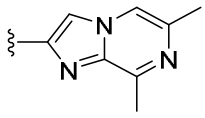
OR^A; o R^B and R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; y x es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades para la Fórmula (III), A es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, A es heterociclilo bicíclico. En algunas modalidades, A es heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno. En algunas modalidades, A es heterociclilo bicíclico que contiene nitrógeno. En algunas modalidades, A es piperidinilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, A es piperazinilo opcionalmente sustituido.

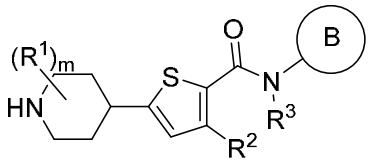
En algunas modalidades, A es  ,  ,  ,  , o  , en donde cada R^1 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, A es  . En algunas modalidades, A es  . En algunas modalidades, A es  . En algunas modalidades, A es  . En algunas modalidades, A es  .

En algunas modalidades, B es heteroarilo sustituido con uno o más R^1. En algunas modalidades, B es heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, B es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno. En algunas modalidades, B es heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno.

En algunas modalidades, B se selecciona de  y  , y

en donde cada R^1 es como se define anteriormente. En algunas modalidades, B es  . En algunas modalidades, B es  .

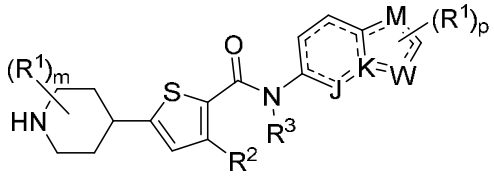
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-i):



(III-i), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^1; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alqunilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; m es 0, 1, 2, 3 o 4; y x es 0, 1 o 2.

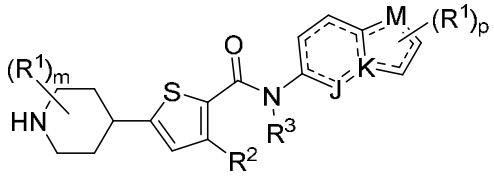
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-j):



(III-j), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: cada uno de J, K y M se selecciona de N y C(R'); W se selecciona de O y C(R'); al menos uno de J, K y M es N y los enlaces en el anillo que comprende J, K y M pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilenarilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; R' es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_6; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y x es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) es un compuesto de la Fórmula (III-k):

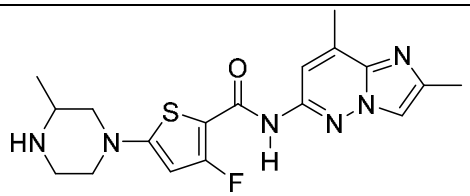
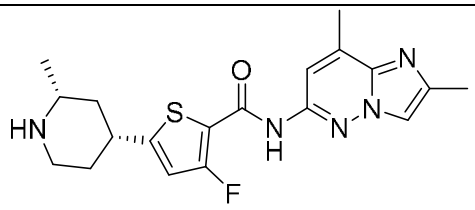
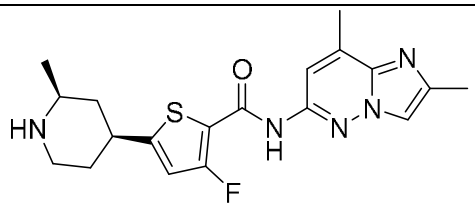
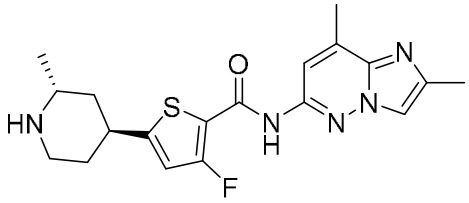
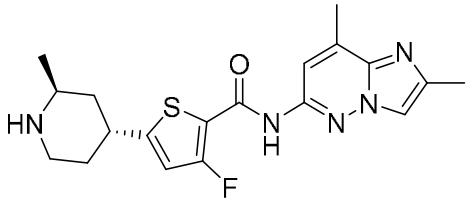


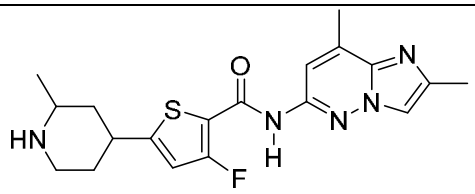
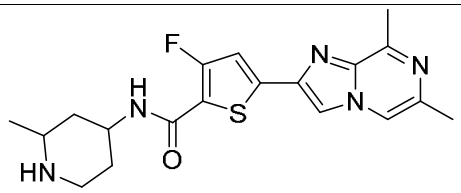
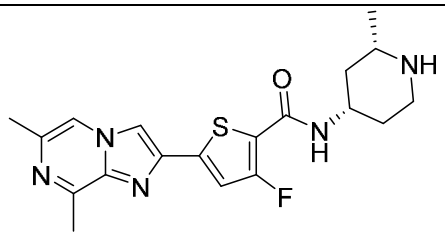
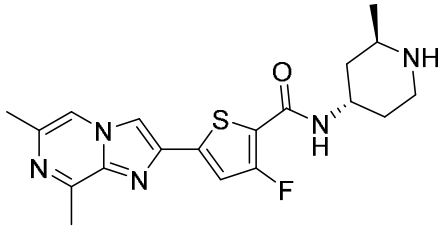
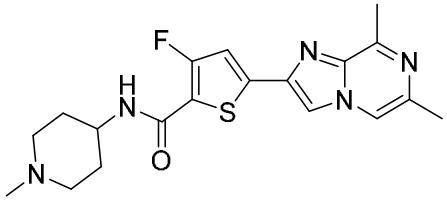
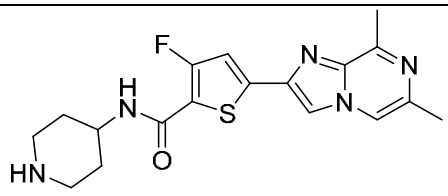
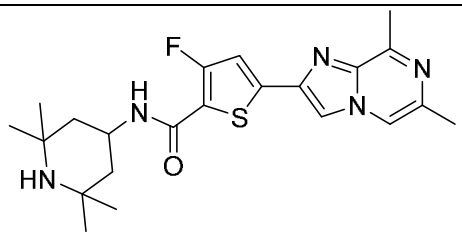
(III-k), o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de J, K y M se selecciona de N y C(R'); al menos uno de J, K y M es N y los enlaces en el anillo que comprende J, K y M pueden ser enlaces simples o dobles según lo permita la valencia; cada R^1 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquenilenarilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, heteroarilo, halo, ciano, oxo, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquileno, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; o dos grupos R^1, junto con los átomos a los que están unidos, forman un cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^5; R^2 es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halo, ciano, o $–OR^A$; R^3 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6; cada R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, oxo, ciano, $–OR^A$, $–NR^BR^C$, $–NR^BC(O)R^D$, $–NO_2$, $–C(O)NR^BR^C$, $–C(O)R^D$, $–C(O)OR^D$, $–SR^E$, o $–S(O)_xR^D$, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más R^{11}; cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_6 o halo; cada R^{11} es independientemente alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, oxo u $–OR^A$; cada R^A es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, alquilen-heteroarilo C_1-C_6, $–C(O)R^D$, o $–S(O)_xR^D$; cada uno de R^B y R^C es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, $–OR^A$; o R^B y R^C junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R^7; cada R^D y R^E es independientemente

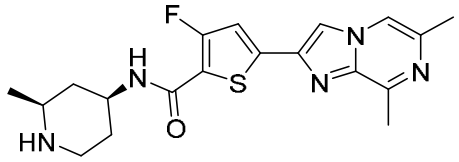
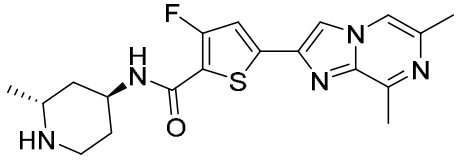
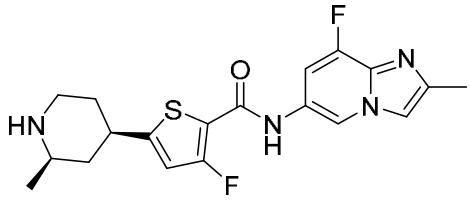
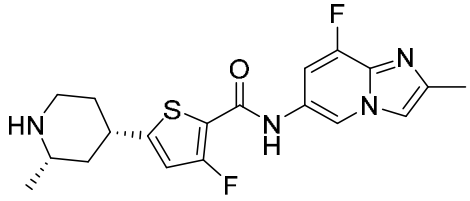
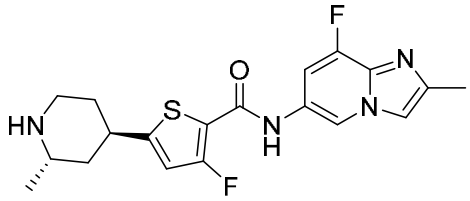
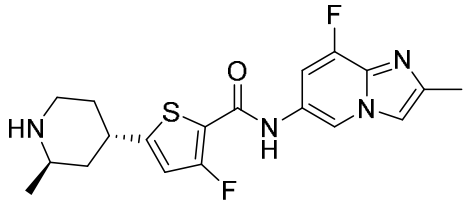
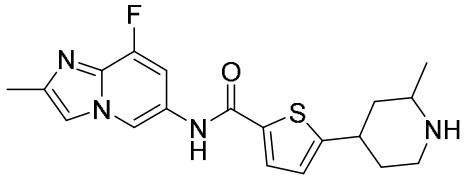
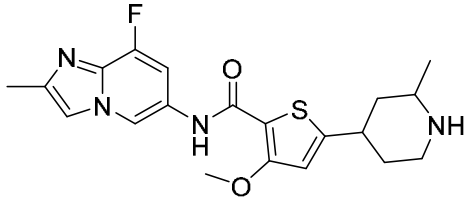
hidrógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, alquilen-arilo C_1-C_6, o alquilen-heteroarilo C_1-C_6; R' es hidrógeno, halo, o alquilo C_1-C_6; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y x es 0, 1 o 2.

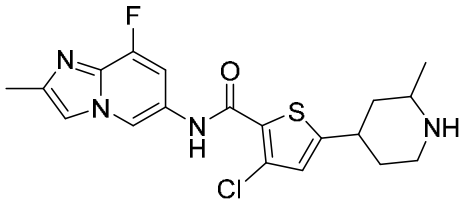
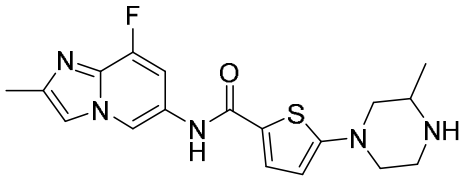
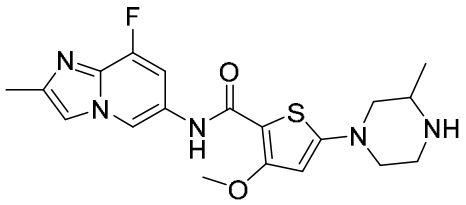
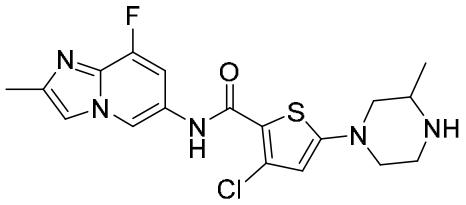
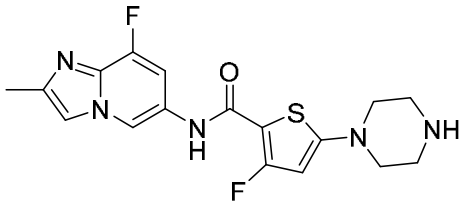
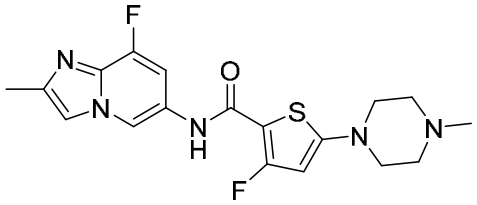
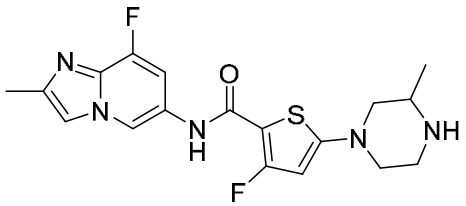
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (III) se selecciona de un compuesto de la Tabla 3, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

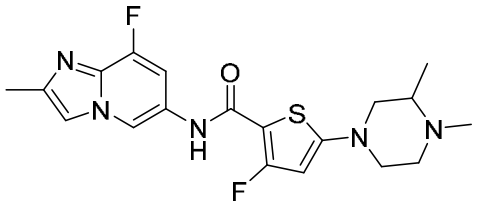
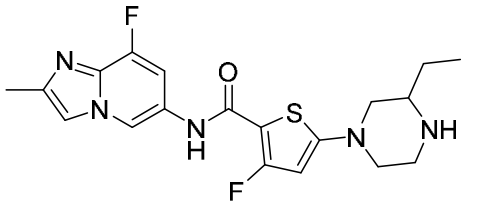
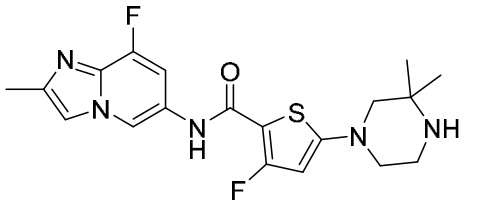
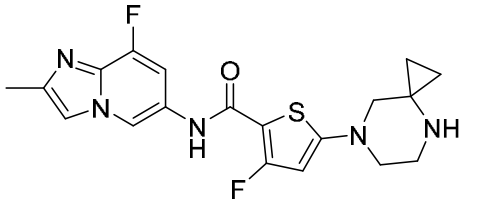
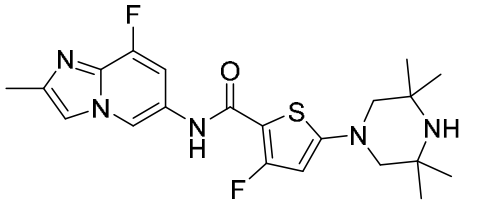
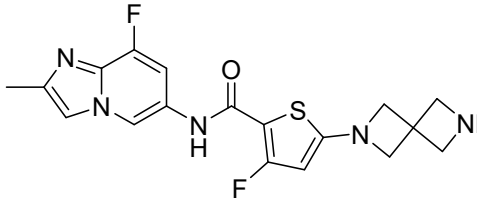
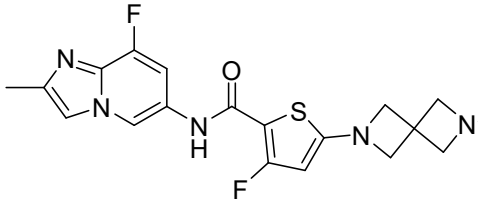
Tabla 3. Compuestos ejemplares de Fórmula (III).

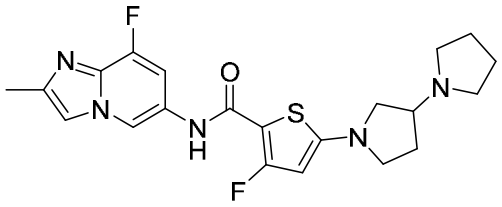
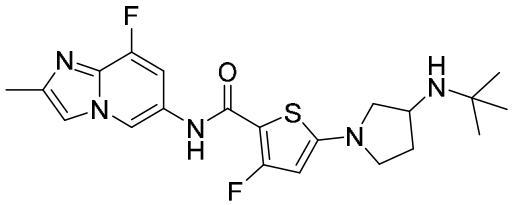
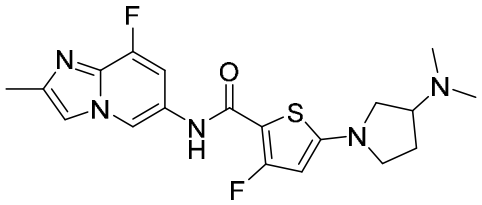
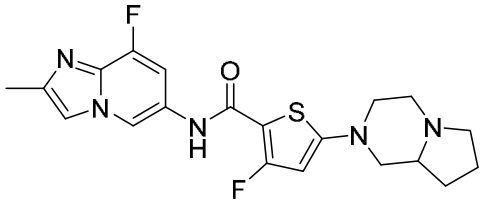
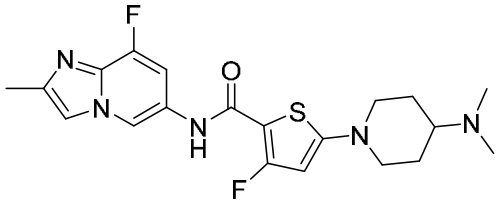
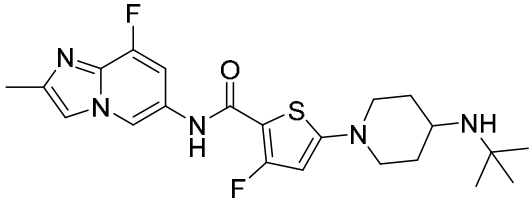
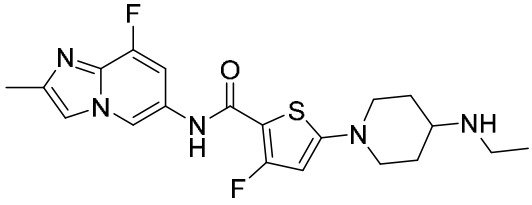
Compuesto n.°	Estructura
575	
576	
577	
578	
579	

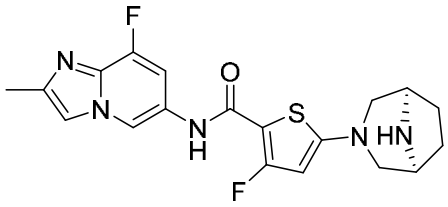
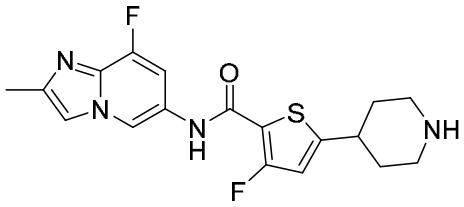
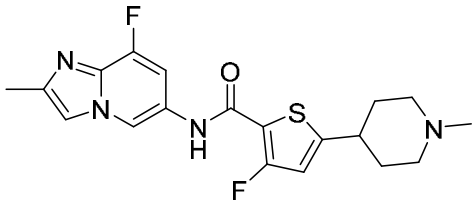
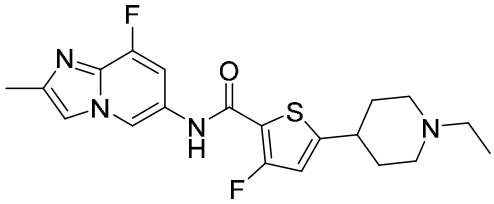
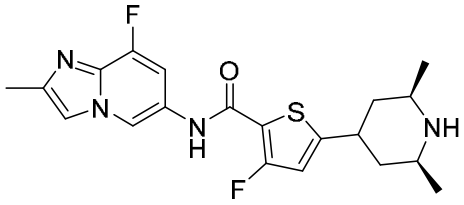
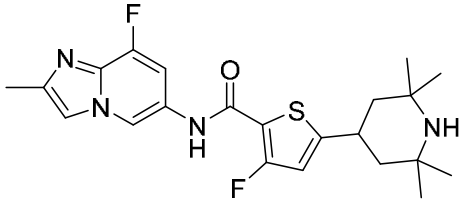
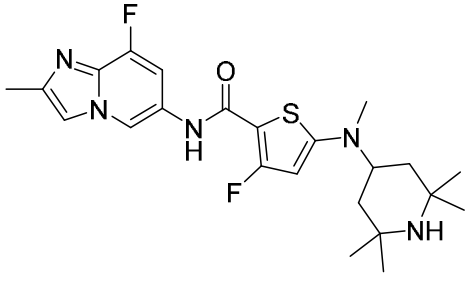
580	
581	
582	
583	
584	
585	
586	

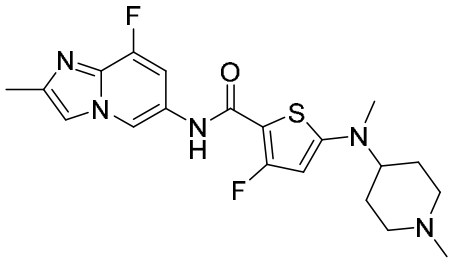
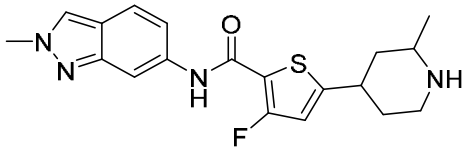
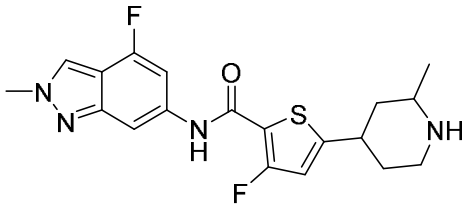
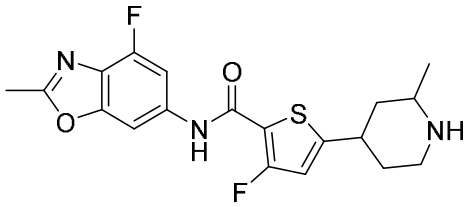
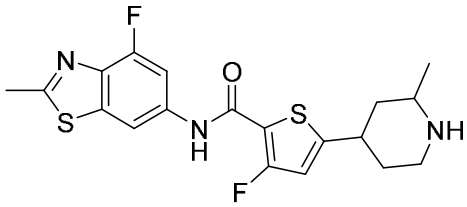
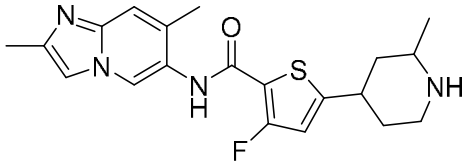
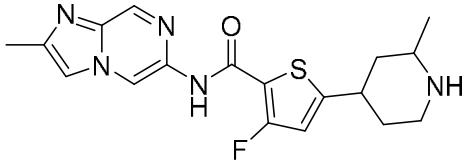
587	
588	
589	
590	
591	
592	
593	
594	

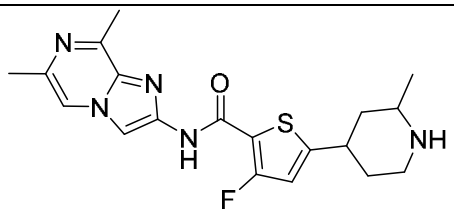
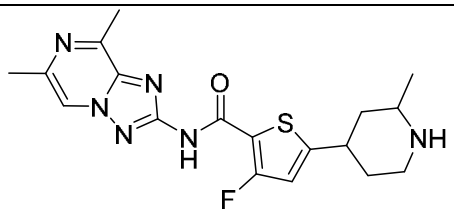
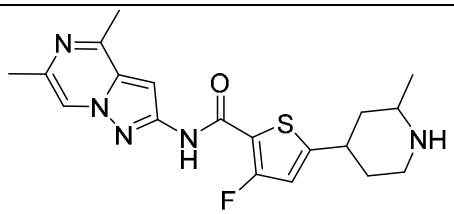
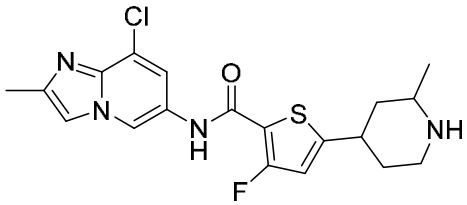
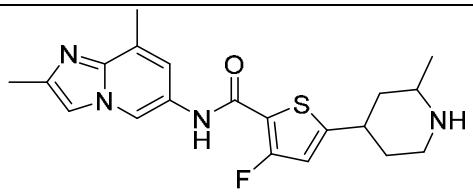
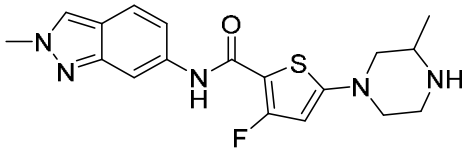
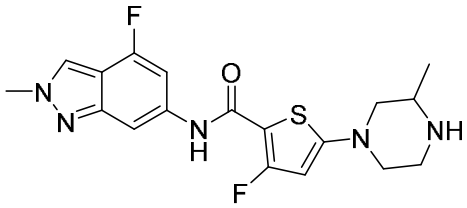
595	
596	
597	
598	
599	
600	
601	

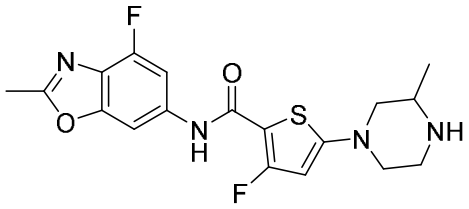
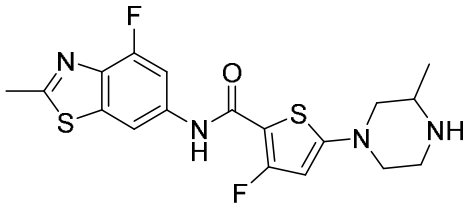
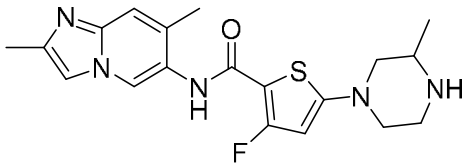
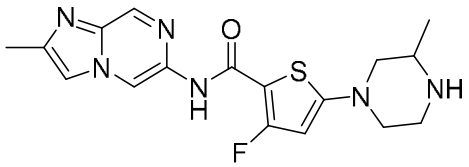
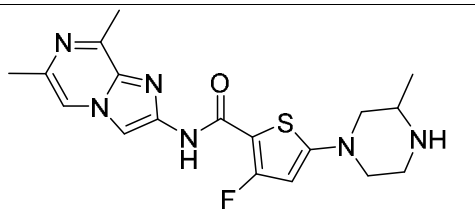
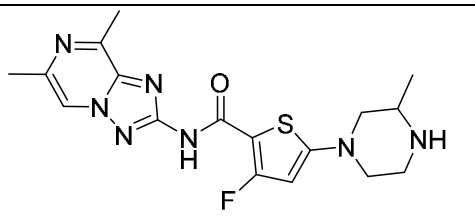
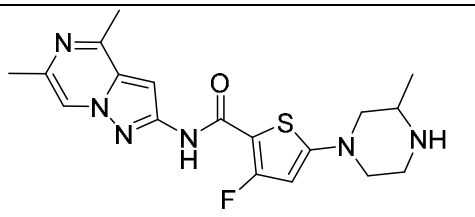
602	
603	
604	
605	
606	
607	
608	

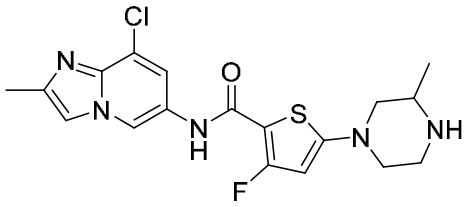
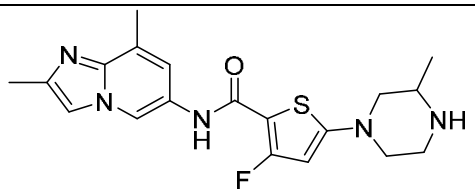
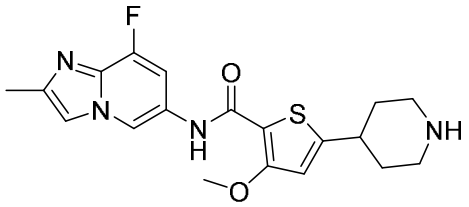
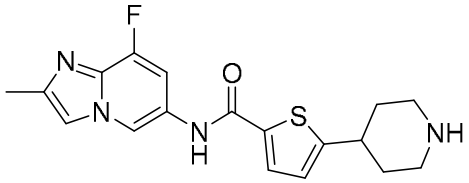
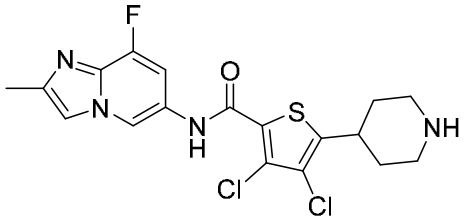
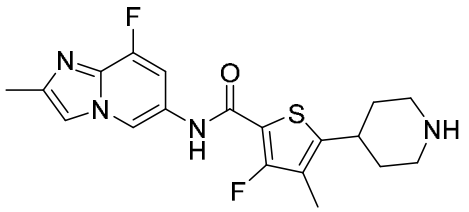
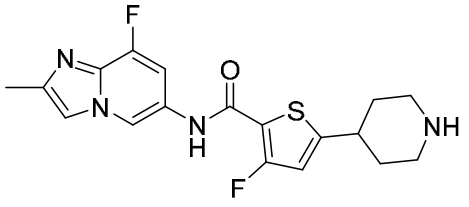
609	
610	
611	
612	
613	
614	
615	

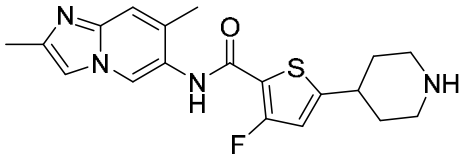
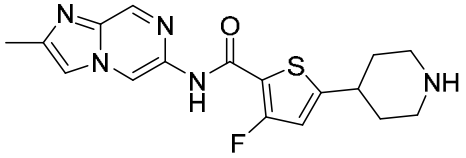
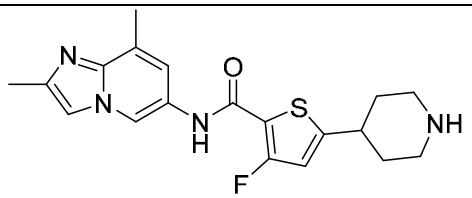
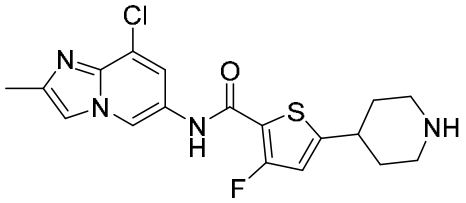
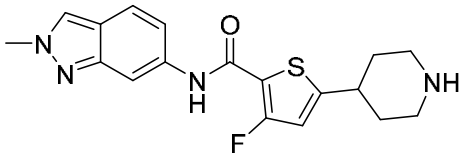
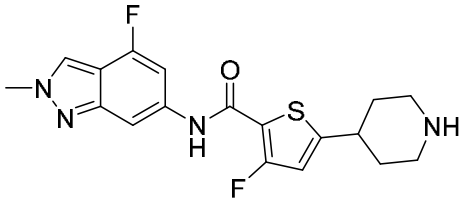
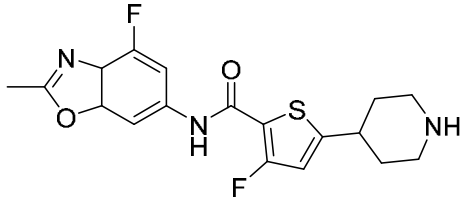
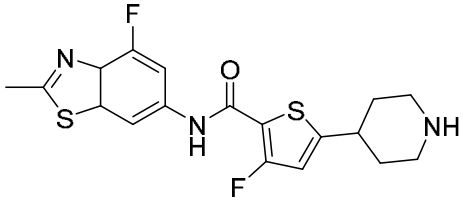
616	
617	
618	
619	
620	
621	
622	

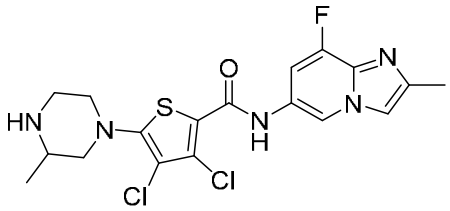
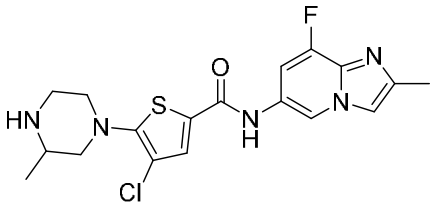
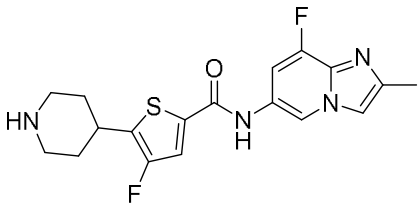
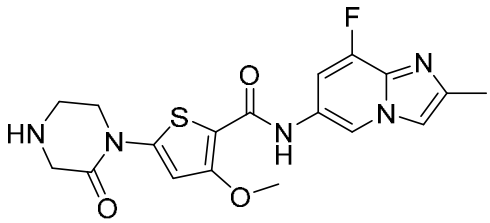
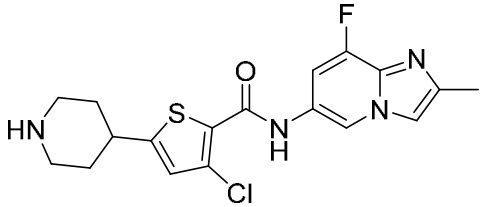
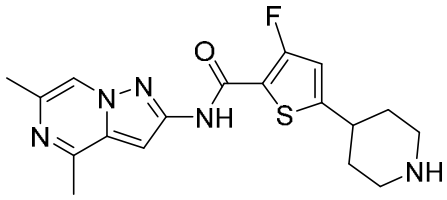
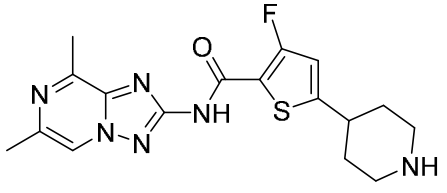
623	
624	
625	
626	
627	
628	
629	

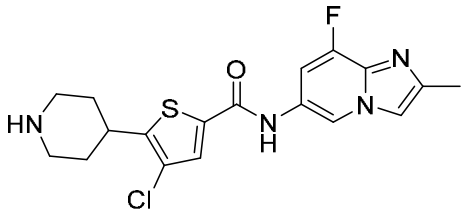
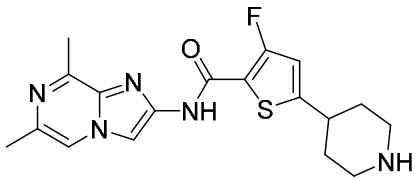
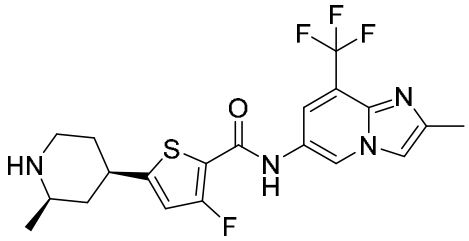
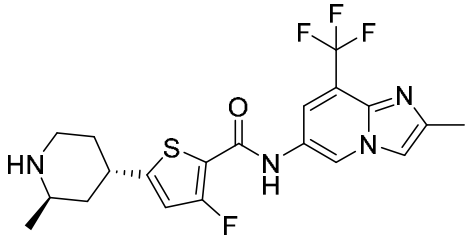
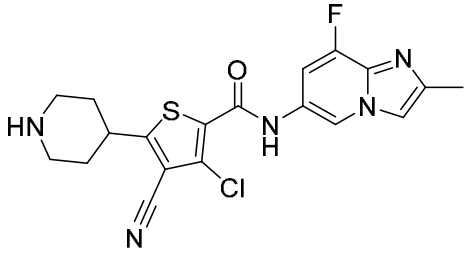
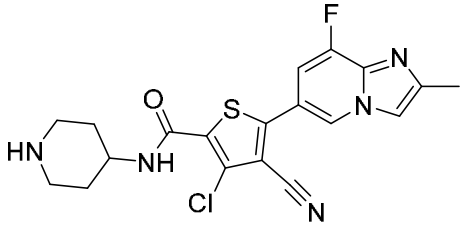
630	
631	
632	
633	
634	
635	
636	

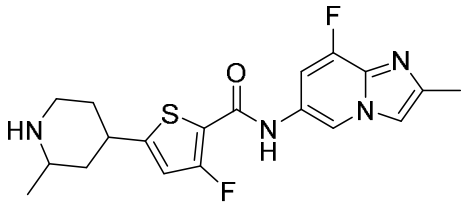
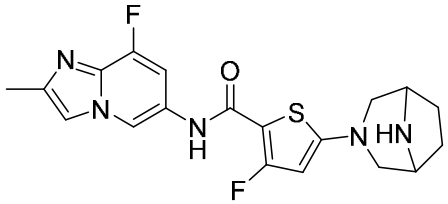
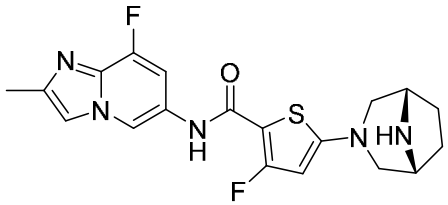
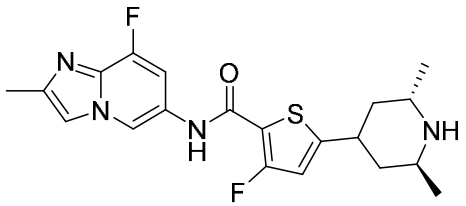
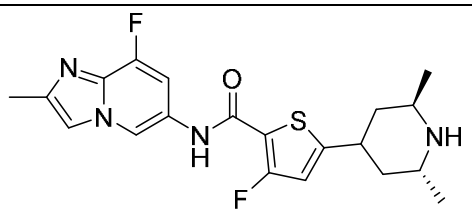
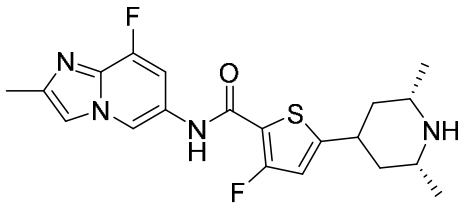
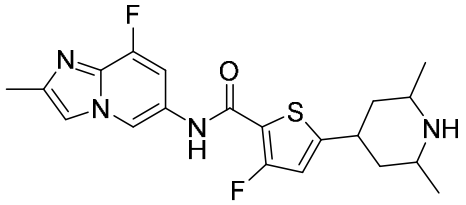
637	
638	
639	
640	
641	
642	
643	

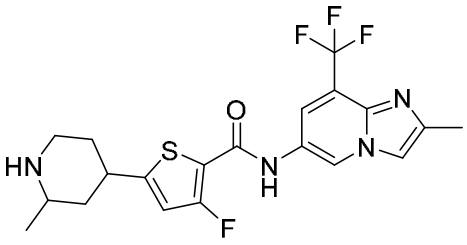
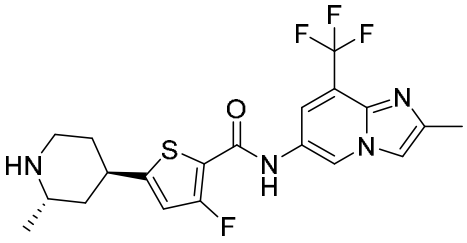
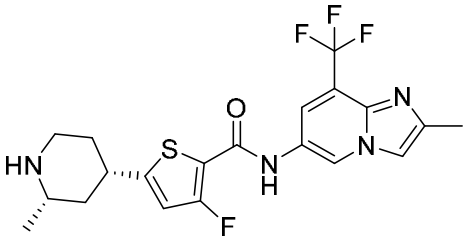
644	
645	
646	
647	
648	
649	
650	

651	
652	
653	
654	
655	
656	
657	
658	

659	
660	
661	
662	
663	
664	
665	

666	
667	
668	
669	
670	
671	

672	
673	
674	
675	
676	
677	
678	

679	
680	
681	

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III), por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero, como se describe en el presente documento, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas modalidades, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen las etapas de asociar el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) (el "ingrediente activo") con un portador y/o uno o más ingredientes accesorios, y luego, si

es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad deseada de dosis única o múltiple.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o vender a granel, como una dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado y dependiendo además de la vía por el cual se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de ingrediente activo.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante, diluyente o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de aquellos que son bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica e incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulados, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes y/o aceites. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), mediante pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados se

pueden administrar por vía intravenosa y/u oral.

El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, entre otras, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente utilizados incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En algunas modalidades, una formulación oral proporcionada se formula para liberación inmediata o liberación sostenida/retrasada. En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración bucal o sublingual, incluyendo comprimidos y pastillas. Un compuesto proporcionado también puede estar en forma microencapsulada.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas o en una pomada tal como vaselina.

Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración a seres humanos, el experto entenderá que tales composiciones son generalmente adecuadas para su administración a animales de todo tipo. Se comprende bien la modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para administración a diversos animales, y el farmacólogo veterinario con experiencia habitual puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan normalmente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, forma de dosificación unitaria única, para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el momento de administración, vía de administración y tasa de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; medicamentos utilizados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

La cantidad exacta de un compuesto necesaria para lograr una cantidad eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del uno o más compuestos particulares, modo de administración, y similares. La dosis deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días,

cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas modalidades, la dosis deseada se puede administrar usando administraciones múltiples (*p. ej.*, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

En determinadas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto para administración una o más veces al día a un ser humano adulto de 70 kg puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto por forma de dosis unitaria.

En determinadas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) pueden estar en niveles de dosificación suficientes para administrar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg kg a aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Se apreciará que los rangos de dosis como se describen en el presente documento proporcionan una guía para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad a administrar a, por ejemplo, un niño o un adolescente puede ser determinada por un médico o un experto en la técnica y puede ser menor o igual que la administrada a un adulto.

También se apreciará que un compuesto o composición, como se describe en el presente documento, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o composiciones pueden administrarse en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción y/o modifiquen su distribución dentro del cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto

deseado para el mismo trastorno y/o puede lograr efectos diferentes.

El compuesto o composición se puede administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles como, por ejemplo, terapias combinadas. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticamente activos. Cada agente farmacéutico adicional puede administrarse en una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también pueden administrarse juntos entre sí y/o con el compuesto o composición descrito en el presente documento en una dosis única o administrarse por separado en diferentes dosis. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto inventivo con los agentes farmacéuticos adicionales y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado que se desea lograr. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los cuales estos se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

Agentes farmacéuticos adicionales ejemplares incluyen, entre otros, agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente para aliviar el dolor. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas tales como compuestos farmacológicos (*p. ej.*, compuestos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, pequeñas moléculas unidas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

También están abarcados por la invención kits (*por ejemplo*, paquetes farmacéuticos). Los kits inventivos pueden ser útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa, por ejemplo, como se describe en el presente documento. Los kits proporcionados pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico inventivo y un recipiente (*por ejemplo*, un vial, ampolla, botella, jeringa y/o paquete dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas modalidades, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente además un segundo recipiente que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico de la invención. En algunas modalidades, la composición o compuesto farmacéutico inventivo proporcionado en el

recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación unitaria.

Por lo tanto, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, el kit de la descripción incluye un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, los kits son útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección descrita en el presente documento en un sujeto (por ejemplo, una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa). En determinadas modalidades, los kits incluyen además instrucciones para administrar el compuesto, o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa o una enfermedad no proliferativa.

Métodos de uso

En el presente documento se describen compuestos útiles para modular el empalme. En algunas modalidades, se puede usar un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) para alterar la cantidad, estructura o composición de un ácido nucleico (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) aumentando o disminuyendo el empalme en un sitio de empalme. En algunas modalidades, aumentar o disminuir el empalme da como resultado la modulación del nivel o la estructura de un producto génico (por ejemplo, un ARN o proteína) producido. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) puede modular un componente de la maquinaria de empalme, por ejemplo, modulando la interacción con un componente de la maquinaria de empalme con otra entidad (por ejemplo, ácido nucleico, proteína o una combinación de los mismos). La maquinaria de empalme a la que se hace referencia en el presente documento comprende uno o más componentes de empalme. Los componentes del espliceosoma pueden comprender, por ejemplo, uno o más de los miembros principales del espliceosoma (RNPnp U1, U2, U4, U5, U6) o miembros menores del espliceosoma (RNPnp U11, U12, U4atac, U6atac) y sus factores de empalme accesorios.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un método para modificar una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) mediante la inclusión de un sitio de empalme en la diana, en donde el método comprende proporcionar un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III). En algunas modalidades, la inclusión de un sitio de empalme en una

diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) da como resultado la adición o eliminación de uno o más ácidos nucleicos a la diana (por ejemplo, un nuevo exón, por ejemplo, un exón omitido). La adición o eliminación de uno o más ácidos nucleicos a la diana puede dar como resultado un aumento en los niveles de un producto génico (por ejemplo, ARN, por ejemplo, ARNm o proteína).

En otro aspecto, la presente descripción presenta un método para modificar una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) mediante la exclusión de un sitio de empalme en la diana, en donde el método comprende proporcionar un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III). En algunas modalidades, la exclusión de un sitio de empalme en una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm) da como resultado la eliminación o adición de uno o más ácidos nucleicos de la diana (por ejemplo, un exón omitido, por ejemplo, un exón nuevo). La eliminación o adición de uno o más ácidos nucleicos de la diana puede dar como resultado una disminución en los niveles de un producto génico (por ejemplo, ARN, por ejemplo, ARNm o proteína). En otras modalidades, los métodos para modificar una diana (por ejemplo, un ARN precursor, por ejemplo, un pre-ARNm, o el ARNm resultante) comprenden la supresión del empalme en un sitio de empalme o la mejora del empalme en un sitio de empalme (por ejemplo, mediante más que aproximadamente 0,5 %, por ejemplo, 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 %, o más), por ejemplo, en comparación con una referencia (por ejemplo, la ausencia de un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III), o en una célula o tejido sano o enfermo).

Los métodos descritos en el presente documento se pueden usar para modular el empalme, por ejemplo, de un ácido nucleico que comprende una secuencia particular (por ejemplo, una secuencia diana). Los genes ejemplares que codifican una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana que comprende ADN o ARN, por ejemplo, pre-ARNm) incluyen, entre otros*, ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTB, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADAR, ADCY3, ADCY10, ADCY8, ADNP, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AHR, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALS2CL, ALB, ALDH3A2, ALG6, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, ANGPTL3, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARID2, ARID3A, ARID3B, ARFGEF1 , ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP8, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASH1L-IT1, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATF1, ATG4A, ATG16L2, ATM, ATN1, ATP11C, ATP6V1G3, ATP13A5, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, ATXN7, ATXN10, AXIN1, B2M,*

B4GALNT3, BBS4, BCL2, BCL2L1, BCL2-like 11 (BIM), BCL11B, BBOX1, BCS1L, BEAN1, BHLHE40, BMPR2, BMP2K, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, C9orf72, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C11orf87, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf10l, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, C3, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA2D1, CACNA1G, CACNA1H, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARD11, CARKD, CASZ1, CAT, CBLB, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CCDC131, CCDC146, CD4, CD274, CD1B, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CDK11B, CD33, CD46, CDH1, CDH23, CDK6, CDK11B, CDK13, CEBPZ, CEL, CELSR3, CENPA, CENPI, CENPT, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFTR, CFH, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHN1, CHM, CLEC16A, CL1C2, CLCN1, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CRBN, CRYZ, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CTNNB1, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CXXC1, CYBB, CYFIP2, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, DAB1, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DHX8, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNMT1, DNTTIP2, DOCK4, DOCK5, DOCK10, DOCK11, DOT1L, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DR1, DSCC1, DVL3, DUX4, DYNC1H1, DYSF, E2F1, E2F3, E2F8, E4F1, EBF1, EBF3, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, ELF2, ELF3, ELF4, EMCN, EMD, EML5, ENO3, ENPP3, EP300, EPAS1, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ESR1, ESRRG, ETS2, ETV3, ETV4, ETV5, ETV6, EVC2, EWSR1, EXO1, EXOC4, F3, F11, F13A1, F5, F7, F8, FAH, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG,

FGR, FIX, FKBP3, FLI1, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOSL1, FOSL2, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, FRAS1, FUT9, FXN, FZD3, FZD6, GAB1, GABPA, GALC, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GATA3, GATAD2A, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFI1, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA11, GNAQ, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GPX4, GRAMD3, GRHL1, GRHL2, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTF2I, GTPBP4, HADHA, HAND2, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HES7, HEXA, HEXB, HHEX, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGA1, HMGCL, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HNF4G, HNRNPH1, HOXC10, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF1, HSF4, HSF2BP, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IKZF1, IKZF3, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INTU, IP04, IP08, IQGAP2, IRF2, IRF4, IRF8, IRX3, ISL1, ISL2, ITFG1, ITGA6, ITGAL, ITGB1, ITGB2, 1TGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAK1, JAK2, JAG1, JMJD1C, JPH3, KALRN, KAT6A, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KDM2A, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF3B, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KIT, KLF3, KLF5, KLF7, KLF10, KLF12, KLF16, KLHL20, KLK12, KLKB1, KMT2A, KMT2B, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, KYNU, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LEF1, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX3, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LIN28B, LIN54, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LMO7, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRK2, LRRC19, LRRC42, LRWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MARC1, MARCH5, MATN2, MBD3, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MDM4, ASXL1, FUS, SPR54, MECOM, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MKKS, MIB1, MIER2, MITF, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSH3, MSMB, MST1R, MTDH, MTERF3, MTF1, MTF2, MTIF2, MTHFR, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYBL2, MYC, MYCBP2, MYH2, MYRF, MYT1, MY019, MY03A, MY09B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK5, NEK11, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIA, NFIB, NFIX, NFKB1, NFKB2, NFKBIL2, NFRKB, NFYA, NFYB, NIPA2, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP3, NLRP7, NLRP8, NLRP13, NME1, NME1-NME2, NME2, NME7, NOL10, NOP561, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPAS4, NPM1, NR1D1, NR1H3, NR1H4, NR4A3, NR5A1, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C2, NT5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP88, NUP98,

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

TGS1, THAP7, THAP12, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM27, TMEM77, TMEM156, TMEM194A, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53INP1, TP53BP2, TP53I3, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TRPS1, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTF1, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USF2, USP1, USP6, USP18, USP38, USP39, UTP20, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VEGFA, VPS29, VPS35, VPS39, VT11A, VT11B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRN, WRNIP1, WT1, WWC3, XBP1, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YAP1, YARS, YBX1, YGM, YY1, ZBTB18, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZC3H7A, ZDHHC19, ZEB1, ZEB2, ZFPM1, ZFYVE1, ZFX, ZIC2, ZNF37A, ZNF91, ZNF114, ZNF155, ZNF169, ZNF205, ZNF236, ZNF317, ZNF320, ZNF326, ZNF335, ZNF365, ZNF367, ZNF407, ZNF468, ZNF506, ZNF511, ZNF511-PRAP1, ZNF519, ZNF521, ZNF592, ZNF618, ZNF763, y *ZWINT*.

Los genes ejemplares adicionales que codifican una secuencia diana (por ejemplo, una secuencia diana que comprende ADN o ARN, por ejemplo, pre-ARNm) incluyen genes que incluyen *A1CF, A4GALT, AAR2, ABAT, ABCA11P, ZNF721, ABCA5, ABHD10, ABHD13, ABHD2, ABHD6, AC000120.3, KRIT1, AC004076.1, ZNF772, AC004076.9, ZNF772, AC004223.3, RAD51D, AC004381.6, AC006486.1, ERF, AC007390.5, AC007780.1, PRKAR1A, AC007998.2, INO80C, AC009070.1, CMC2, AC009879.2, AC009879.3, ADHFE1, AC010487.3, ZNF816-ZNF321P, ZNF816, AC010328.3, AC010522.1, ZNF587B, AC010547.4, ZNF19, AC012313.3, ZNF497, AC012651.1, CAPN3, AC013489.1, DET1, AC016747.4, C2orf74, AC020907.6, FXYD3, AC021087.5, PDCD6, AHRR, AC022137.3, ZNF761, AC025283.3, NAA60, AC027644.4, RABGEF1, AC055811.2, FLCN, AC069368.3, ANKDD1A, AC073610.3, ARF3, AC074091.1,GPN1, AC079447.1, LIPT1, AC092587.1, AC079594.2, TRIM59, AC091060.1,C18orf21, AC092143.3, MC1R, AC093227.2, ZNF607, AC093512.2, ALDOA, AC098588.1, ANAPC10, AC107871.1, CALML4, AC114490.2, ZMYM6, AC138649.1, NIPA1, AC138894.1, CLN3, AC139768.1, AC242426.2, CHD1L, ACADM, ACAP3, ACKR2,RP11-141M3.5, KRBOX1, ACMSD, ACOT9, ACP5, ACPL2, ACSBG1, ACSF2, ACSF3, ACSL1, ACSL3, ACVR1, ADAL, ADAM29, ADAMTS10, ADAMTSL5, ADARB1, ADAT2, ADCK3, ADD3, ADGRG1, ADGRG2, ADH1B, ADIPOR1, ADNP, ADPRH, AGBL5, AGPAT1, AGPAT3, AGR2, AGTR1, AHDC1, AHI1, AHNAK, AIFM1, AIFM3, AIMP2, AK4, AKAP1, AKNAD1, CLCC1, AKR1A1, AKT1, AKT1S1, AKT2, AL139011.2, PEX19, AL157935.2, ST6GALNAC6, AL358113.1,TJP2, AL441992.2, KYAT1, AL449266.1,CLCC1, AL590556.3,*

LINC00339, CDC42, ALAS1, ALB, ALDH16A1, ALDH1B1, ALDH3A1, ALDH3B2, ALDOA, ALKBH2, ALPL, AMD1, AMICA1, AMN1, AMOTL2, AMY1B, AMY2B, ANAPC10, ANAPC11, ANAPC15, ANG, RNASE4, AL163636.2, ANGEL2, ANGPTL1, ANKMY1, ANKRD11, ANKRD28, ANKRD46, ANKRD9, ANKS3, ANKS3,RP11-127I20.7, ANKS6, ANKZF1, ANPEP, ANXA11, ANXA2, ANXA8L2, AL603965.1, AOC3, AP000304.12, CRYZL1, AP000311.1, CRYZL1, AP000893.2,RAB30, AP001267.5, ATP5MG, AP002495.2, AP003175.1, OR2AT4, AP003419.1, CLCF1, AP005263.1, ANKRD12, AP006621.5, AP006621.1, AP1G1, AP3M1, AP3M2, APBA2, APBB1, APLP2, APOA2, APOL1, APOL3, APTX, ARAP1,STARD10, ARF4, ARFIP1, ARFIP2, ARFRP1, ARHGAP11A, ARHGAP33, ARHGAP4, ARHGEF10, ARHGEF3, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF35, OR2A1-AS1, ARHGEF34P, ARID1B, ARHGEF35, OR2A20P, OR2A1-AS1, ARHGEF9, ARL1, ARL13B, ARL16, ARL6, ARMC6, ARMC8, ARMCX2, ARMCX5, RP4-769N13.6, ARMCX5-GPRASP2, BHLHB9, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP1, ARMCX5-GPRASP2,GPRASP2, ARMCX6, ARNT2, ARPP19, ARRB2, ARSA, ART3, ASB3,GPR75-ASB3, ASCC2, ASNS, ASNS, AC079781.5, ASPSCR1, ASS1, ASUN, ATE1, ATF1, ATF7IP2, ATG13, ATG4D, ATG7, ATG9A, ATM, ATOX1, ATP1B3, ATP2C1, ATP5F1A, ATP5G2, ATP5J, ATP5MD, ATP5PF, ATP6AP2, ATP6V0B, ATP6V1C1, ATP6V1D, ATP7B, ATXN1, ATXN1L,IST1, ATXN3, ATXN7L1, AURKA, AURKB, AXDND1, B3GALNT1, B3GALT5, AF064860.1, B3GALT5,AF064860.5, B3GNT5, B4GALT3, B4GALT4, B9D1, BACH1, BAIAP2, BANF1, BANF2, BAX, BAZ2A, BBIP1, BCHE, BCL2L14, BCL6, BCL9L, BCS1L, BDH1, BDKRB2,AL355102.2, BEST1, BEST3, BEX4, BHLHB9, BID, BIN3, BIRC2, BIVM, BIVM-ERCC5, BIVM, BLCAP, BLK, BLOC1S1, RP11-644F5.10, BLOC1S6, AC090527.2, BLOC1S6, RP11-96O20.4, BLVRA, BMF, BOLA1, BORCS8-MEF2B, BORCS8, BRCA1, BRD1, BRDT, BRINP3, BROX, BTBD10, BTBD3, BTBD9, BTD, BTF3L4, BTNL9, BUB1B-PAK6, PAK6, BUB3, C10orf68, C11orf1, C11orf48, C11orf54, C11orf54,AP001273.2, C11orf57, C11orf63, C11orf82, C12orf23, C12orf4, C12orf65, C12orf79, C14orf159, C14orf93, C17orf62, C18orf21, C19orf12, C19orf40, C19orf47, C19orf48, C19orf54, C1D, C1GALT1, C1QB, C1QTNF1, C1S, C1orf101, C1orf112, C1orf116, C1orf159, C1orf63, C2, C2,CFB, C20orf27, C21orf58, C2CD4D, C2orf15, LIPT1, MRPL30, C2orf80, C2orf81, C3orf14, C3orf17, C3orf18, C3orf22, C3orf33,AC104472.3, C4orf33, C5orf28, C5orf34, C6orf118, C6orf203, C6orf211, C6orf48, C7orf50, C7orf55, C7orf55-LUC7L2, LUC7L2, C8orf44-SGK3,C8orf44, C8orf59, C9,DAB2, C9orf153, C9orf9, CA5BP1,CA5B, CABYR, CALCA, CALCOCO1, CALCOCO2, CALM1, CALM3, CALML4, RP11-315D16.2, CALN1, CALU, CANT1, CANX, CAP1, CAPN12, CAPS2, CARD8, CARHSP1, CARNS1, CASC1, CASP3, CASP7, CBFA2T2, CBS, CBY1, CCBL1, CCBL2, RBMXL1, CCDC12, CCDC126, CCDC14, CCDC149, CCDC150,

CCDC169-SOHLH2, CCDC169, CCDC171, CCDC37, CCDC41, CCDC57, CCDC63, CCDC7, CCDC74B, CCDC77, CCDC82, CCDC90B, CCDC91, CCDC92, CCNE1, CCHCR1, CCL28, CCNB1IP1, CCNC, CCND3, CCNG1, CCP110, CCR9, CCT7, CCT8, CD151, CD1D, CD200, CD22, CD226, CD276, CD36, CD59, CDC26, CDC42, CDC42SE1, CDC42SE2, CDHR3, CDK10, CDK16, CDK4, CDKAL1, CDKL3,CTD-2410N18.4, CDKN1A, CDKN2A, CDNF, CEBPZOS, CELF1, CEMIP, CENPK, CEP170B, CEP250, CEP57, CEP57L1, CEP63, CERS4, CFL1, CFL2, CFLAR, CGNL1, CHCHD7, CHD1L, CHD8, CHFR,ZNF605, CHIA, CHID1, CHL1, CHM, CHMP1A, CHMP3, RNF103-CHMP3, CHRNA2, CIDEC, CIRBP, CITED1, CKLF-CMTM1, CMTM1, CKMT1B, CLDN12,CTB-13L3.1, CLDND1,AC021660.3, CLDND1,CPOX, CLHC1, CLIP1, CLUL1, CMC4, MTCP1, CNDP2, CNFN, CNOT1, CNOT6, CNOT7, CNOT8, CNR1, CNR2, CNTFR, CNTRL, COA1, COASY, COCH, COL8A1, COLCA1, COLEC11, COMMD3-BMI1, BMI1, COPS5, COPS7B, COQ8A, CORO6, COTL1, COX14,RP4-605O3.4, COX7A2, COX7A2L, COX7B2, CPA4, CPA5, CPEB1, CPNE1, AL109827.1, RBM12, CPNE1, RP1-309K20.6, RBM12, CPNE3, CPSF3L, CPT1C, CREB3L2, CREM, CRP, CRYZ, CS,AC073896.1, CS, RP11-977G19.10, CSAD, CSDE1, CSF2RA, CSGALNACT1, CSK, CSNK2A1, CSRNP2, CT45A4, CT45A4,CT45A5, CT45A6, CTBP2, CTCFL, CTD-2116N17.1, KIAA0101, CTD-2349B8.1, SYT17, CTD-2528L19.4, ZNF607, CTD-2619J13.8, ZNF497, CTNNA1, CTNNBIP1, CTNND1, CTPS2, CTSB, CTSL, CTTN, CUL2, CUL9, CWC15, CXorf40B, CYB561A3, CYBC1, CYLD, CYP11A1, CYP2R1, CYP4B1, CYP4F22, DAG1, DAGLB,KDELR2, DARS, DBNL, DCAF11, DCAF8,PEX19, DCLRE1C, DCTD, DCTN1, DCTN4, DCUN1D2, DDR1, DDX11, DDX19B, AC012184.2, DDX19B, RP11-529K1.3, DDX25, DDX39B, ATP6V1G2-DDX39B, SNORD84, DDX42, DDX60L, DEDD, DEDD2, DEFA1, DEFA1B, DEFA1B, DEFA3, DENND1C, DENND2A, DENND4B, DET1, DGKA, DGKZ, DGLUCY, DHRS4L2, DHRS9, DHX40, DIABLO, AC048338.1, DIAPH1, DICER1, DKKL1, DLG1, DLG3, DLST, DMC1, DMKN, DMTF1, DMTN, DNAJC14, DNAJC19, DNAL1, DNASE1L1, DNMT3A, DOC2A, DOCK8, DOK1, DOPEY1, DPAGT1, DPP8, DRAM2, DRD2, DROSHA, DSN1, DTNA, DTX2, DTX3, DUOX1, DUOXA1, DUS2, DUSP10, DUSP13, DUSP18, DUSP22, DYDC1, DYDC2, DYNLL1, DYNLT1, DYRK1A, DYRK2, DYRK4, RP11-500M8.7, DZIP1L, E2F6, ECHDC1, ECSIT, ECT2, EDC3, EDEM1, EDEM2, MMP24-AS1, RP4-614O4.11, EEF1AKNMT, EEF1D, EFEMP1, EFHC1, EGFL7, EHF, EI24, EIF1AD, EIF2B5, EIF4G1, EIF2B5, POLR2H, EIF3E, EIF3K, EIF4E3, EIF4G1, ELF1, ELMO2, ELMOD1, AP000889.3, ELMOD3, ELOC, ELOF1, ELOVL1, ELOVL7, ELP1, ELP6, EML3, EMP3, ENC1, ENDOV, ENO1, ENPP5, ENTHD2, ENTPD6, EP400NL, EPB41L1, EPDR1,NME8, EPHX1, EPM2A, EPN1, EPN2, EPN3, EPS8L2, ERBB3, ERC1, ERCC1, ERG, ERI2, ERI2, DCUN1D3, ERLIN2, ERMARD,

ERRFI1, ESR2,RP11-544I20.2, ESRRA, ESRRB, ESRRG, ETFA, ETFRF1, ETV1, ETV4, ETV7, EVA1A, EVC2, EVX1, EXD2, EXO5, EXOC1, EXOC2, FAAP24, FABP6, FADS1, FADS2, FAHD2B, FAM107B, FAM111A, FAM111B, FAM114A1, FAM114A2, FAM115C, FAM115C,FAM115D, FAM120B, FAM133B, FAM135A, FAM153A, FAM153B, FAM154B, FAM156A, FAM156B, FAM168B, FAM172A, FAM182B, FAM192A, FAM19A2, FAM200B, FAM220A, FAM220A, AC009412.1, FAM222B, FAM227B, FAM234A, AC004754.1, FAM3C, FAM45A, FAM49B, FAM60A, FAM63A, FAM81A, FAM86B1, FAM86B2, FANCI, FANK1, FAR2, FAXC, FAXDC2, FBF1, FBH1, FBXL4, FBXO18, FBXO22, FBXO31, FBXO41, FBXO44, FBXO45, FBXW9, FCHO1, FCHSD2, FDFT1, FDPS, FER, FETUB, FGD4, FGF1, FGFR1, FGFRL1, FGL1, FHL2, FIBCD1, FIGNL1, FIGNL1,DDC, FKBP5, FKRP, FLRT2, FLRT3, FMC1, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, FNDC3B, FOLH1, FOLR1, FOXP1, FOXK1, FOXM1, FOXO1, FOXP4, AC097634.4, FOXRED1, FPR1, FPR2, FRG1B, FRS2, FTO, FTSJ1, FUK, FUT10, FUT3, FUT6, FXYD3, FZD3, G2E3, GAA, GABARAPL1, GABPB1, GABRA5, GAL3ST1, GALE, GALNT11, GALNT14, GALNT6, GAPVD1, GARNL3, GAS2L3, GAS8, GATA1, GATA2, GATA4, GBA, GCNT1, GDPD2, GDPD5, GEMIN7,MARK4, GEMIN8, GGA3, GGACT, AL356966.1, GGPS1, GHRL, GID8, GIGYF2, GIMAP8, GIPC1, GJB1, GJB6, GLB1L, GLI1, GLT8D1, GMFG, GMPR2, GNAI2, GNAQ,GNB1, GNB2, GNE, GNG2, GNGT2, GNPDA1, GNPDA2, GOLGA3,CHFR, GOLGA4, GOLPH3L, GOLT1B, GPBP1L1, GPER1, GPR116, GPR141,EPDR1, GPR155, GPR161, GPR56, GPR63, GPR75-ASB3,ASB3, GPR85, GPSM2, GRAMD1B, GRB10, GRB7, GREM2, GRIA2, GSDMB, GSE1, GSN, GSTA4, GSTZ1, GTDC1, GTF2H1, GTF2H4, VARS2, GTF3C2, GUCY1A3, GUCY1B3, GUK1, GULP1, GYPC, GYS1, GZF1, HAGH, HAO2, HAPLN3, HAVCR1, HAX1, HBG2, AC104389.4, HBG2, AC104389.4, HBE1, HBG2, AC104389.4, HBE1,OR51B5, HBG2,HBE1, AC104389.28, HBS1L, HCFC1R1, HCK, HDAC2, HDAC6, HDAC7, HDLBP, HEATR4, HECTD4, HEXIM2, HHAT, HHATL, CCDC13, HINFP, HIRA, C22orf39, HIVEP3, HJV, HKR1, HLF, HMBOX1, HMGA1, HMGB3, HMGCR, HMGN4, HMOX2, HNRNPC, HNRNPD, HNRNPH1, HNRNPH3, HNRNPR, HOMER3, HOPX, HOXA3, HOXB3, HOXB3,HOXB4, HOXC4, HOXD3, HOXD3,HOXD4, HPCAL1, HPS4, HPS5, HRH1, HS3ST3A1, HSH2D, HSP90AA1, HSPD1, HTT, HUWE1, HYOU1, IAH1, ICA1L, ICAM2, ICE2, ICK, IDH2, IDH3G, IDS, IFI27, IFI44, IFT20, IFT22, IFT88, IGF2, INS-IGF2, IGF2BP3, IGFBP6, IKBKAP, IKBKB, IL11, IL18BP, IL18RAP, IL1RAP, IL1RL1, IL18R1, IL1RN, IL32, IL4I1,NUP62,AC011452.1, IL4I1,NUP62,CTC-326K19.6, IL6ST, ILVBL, IMMP1L, IMPDH1, INCA1, ING1, INIP, INPP1, INPP5J, INPP5K, INSIG2, INTS11, INTS12, INTS14, IP6K2, IP6K3, IPO11, LRRC70, IQCE, IQGAP3, IRAK4, IRF3, IRF5, IRF6, ISG20, IST1, ISYNA1, ITFG2, ITGB1BP1, ITGB7, ITIH4, RP5-966M1.6, ITPRIPL1, JADE1, JAK2, JARID2,

JDP2, KANK1, KANK1,RP11-31F19.1, KANK2, KANSL1L, KAT6A, KBTBD2, KBTBD3, KCNAB2, KCNE3, KCNG1, KCNJ16, KCNJ9, KCNMB2,AC117457.1,LINC01014, KCTD20, KCTD7,RABGEF1, KDM1B, KDM4A,AL451062.3, KHNYN, KIAA0040, KIAA0125, KIAA0196, KIAA0226L, PPP1R2P4, KIAA0391, KIAA0391, AL121594.1, KIAA0391, PSMA6, KIAA0753, KIAA0895, KIAA0895L, KIAA1191, KIAA1407, KIAA1841, C2orf74, KIF12, KIF14, KIF27, KIF9, KIFC3, KIN, KIRREL1, KITLG, KLC1, APOPT1, AL139300.1, KLC4, KLHDC4, KLHDC8A, KLHL13, KLHL18, KLHL2, KLHL24, KLHL7, KLK11, KLK2, KLK5, KLK6, KLK7, KNOP1, KRBA2, AC135178.2, KRBA2, RP11-849F2.7, KRIT1, KRT15, KRT8, KTN1, KXD1, KYAT3, RBMXL1, KYNU, L3MBTL1, LACC1, LARGE, LARP4, LARP7, LAT2, LBHD1, LCA5, LCA5L, LCTL, LEPROTL1, LGALS8, LGALS9C, LGMN, LHFPL2, LIG4, LIMCH1, LIMK2, LIMS2, LINC00921, ZNF263, LIPF, LLGL2, LMAN2L, LMCD1, LMF1, RP11-161M6.2, LMO1, LMO3, LOXHD1, LPAR1, LPAR2, LPAR4, LPAR5, LPAR6, LPHN1, LPIN2, LPIN3, LPP, LRFN5, LRIF1, LRMP, LRRC14, LRRC20, LRRC24, C8orf82, LRRC39, LRRC42, LRRC48, LRRC4C, LRRC8A, LRRC8B, LRRD1, LRTOMT, LRTOMT, AP000812.5, LSM7, LTB4R, LTBP3, LUC7L2, FMC1-LUC7L2, LUC7L3, LUZP1, LYG1, LYL1, LYPD4, LYPD6B, LYRM1, LYRM5, LYSMD4, MACC1, MAD1L1, MAD1L1, AC069288.1, MAEA, MAFF, MAFG, MAFK, MAGEA12,CSAG4, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA4, MAGEB1, MAGOHB, MAN2A2, MANBAL, MAOB, MAP2K3, MAP3K7CL, MAP3K8, MAP7, MAP9, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPKAP1, 10-Mar, 7-Mar, 8-Mar, MARK2, MASP1, MATK, MATR3, MATR3,SNHG4, MB, MBD5, MBNL1, MBOAT7, MCC, MCFD2, MCM9, MCOLN3, MCRS1, MDC1, MDGA2, MDH2, MDM2, ME1, MEAK7, MECR, MED4, MEF2A, MEF2B,BORCS8-MEF2B, MEF2BNB-MEF2B, MEF2B, MEF2BNB, MEF2C, MEF2D, MEGF10, MEI1, MEIS2, MELK, MET, METTL13, METTL23, MFF, MFN2, MFSD2A, MGST3, MIB2, MICAL1, MICAL3, MICOS10, NBL1,MICOS10-NBL1, MID1, MINA, MINOS1-NBL1,MINOS1, MIOS, MIPOL1, MIS12, MKLN1, MKNK1, MKNK1,MOB3C, MLF2, MLH1, MMP17, MOBP, MOCS1, MOGS, MOK, MORF4L1, MPC1, MPC2, MPG, MPI, MPP1, MPP2, MPPE1, MPST, MRAS, MRO, MROH1, MROH7-TTC4, MROH7, MRPL14, MRPL24, MRPL33,BABAM2, MRPL33, BRE, MRPL47, MRPL48, MRPL55, MRRF, MRTFA, MRTFB, MRVI1, MS4A1, MS4A15, MS4A3, MS4A6E,MS4A7,MS4A14, MSANTD3, MSANTD4, MSH5,MSH5-SAPCD1, MSL2, MSRB3, MSS51, MTCP1,CMC4, MTERF, MTERF1, MTERF3, MTERFD2, MTERFD3, MTF2, MTG2, MTHFD2, MTHFD2L, MTIF2, MTIF3, MTMR10, MTRF1, MTRR, MTUS2, MUTYH, MVK, MX1, MX2, MYH10, MYL12A, MYB, MYD88, MYL5, MYLIP, MYNN, MYO15A, MYO1B, MYOM2, MZF1, N4BP2L2, NAA60, NAB1, NAE1, NAGK, NAP1L1, NAP1L4, NAPG, NARFL, NARG2, NAT1, NAT10, NBPF11, WI2-3658N16.1, NBPF12, NBPF15, NBPF24, NBPF6, NBPF9, NBR1, NCAPG2, NCBP2, NCEH1, NCOA1, NCOA4,

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

RAPGEF4, RAPGEFL1, RASGRP2, RASSF1, RBCK1, RBM12B, RBM14, RBM4, RBM14-RBM4, RBM23, RBM4, RBM14-RBM4, RBM47, RBM7,AP002373.1, RBM7, RP11-212D19.4, RBMS2, RBMY1E, RBPJ, RBPMS, RBSN, RCBTB2, RCC1, RCC1, SNHG3, RCCD1, RECQL, RELL2, REPIN1, AC073111.3, REPIN1, ZNF775, RER1, RERE, RFWD3, RFX3, RGL2, RGMB, RGS11, RGS3, RGS5, AL592435.1, RHBDD1, RHNO1, TULP3, RHOC, AL603832.3, RHOC,RP11-426L16.10, RHOH, RIC8B, RIMKLB, RIN1, RIPK2, RIT1, RLIM, RNASE4,ANG,AL163636.6, RNASEK, RNASEK-C17orf49, RNF111, RNF123, RNF13, RNF14, RNF185, RNF216, RNF24, RNF32, RNF34, RNF38, RNF4, RNF44, RNH1, RNMT, RNPS1, RO60, ROPN1, ROPN1B, ROR2, RP1-102H19.8, C6orf163, RP1-283E3.8,CDK11A, RP11-120M18.2,PRKAR1A, RP11-133K1.2, PAK6, RP11-164J13.1,CAPN3, RP11-21J18.1, ANKRD12, RP11-322E11.6,INO80C, RP11-337C18.10,CHD1L, RP11-432B6.3, TRIM59, RP11-468E2.4,IRF9, RP11-484M3.5,UPK1B, RP11-517H2.6, CCR6, RP11-613M10.9, SLC25A51, RP11-659G9.3, RAB30, RP11-691N7.6,CTNND1, RP11-849H4.2, RP11-896J10.3, NKX2-1, RP11-96O20.4,SQRDL, RP11-986E7.7, SERPINA3, RP4-769N13.6, GPRASP1, RP4-769N13.6,GPRASP2, RP4-798P15.3, SEC16B, RP5-1021I20.4, ZNF410, RP6-109B7.3, FLJ27365, RPE, RPH3AL, RPL15, RPL17, RPL17-C18orf32,RPL17, RPL23A, RPL36,HSD11B1L, RPP38, RPS20, RPS27A, RPS3A, RPS6KA3, RPS6KC1, RPS6KL1, RPUSD1, RRAGD, RRAS2, RRBP1, RSL1D1, RSRC2, RSRP1, RUBCNL, RUNX1T1, RUVBL2, RWDD1, RWDD4, S100A13,AL162258.1, S100A13,RP1-178F15.5, S100A16, S100A4, S100A3, S100A6, S100PBP, SAA1, SACM1L, SAMD4B, SAR1A, SARAF, SARNP,RP11-762I7.5, SCAMP5, SCAP, SCAPER, SCFD1, SCGB3A2, SCIN, SCML1, SCNN1D, SCO2, SCOC, SCRN1, SDC2, SDC4, SEC13, SEC14L1, SEC14L2, SEC22C, SEC23B, SEC24C, SEC61G, SEMA4A, SEMA4C, SEMA4D, SEMA6C, SENP7, SEPP1, 11-Sep, 2-Sep, SERGEF, AC055860.1, SERP1, SERPINA1, SERPINA5, SERPINB6, SERPING1, SERPINH1, SERTAD3, SETD5, SFMBT1, AC096887.1, SFTPA1, SFTPA2, SFXN2, SGCD, SGCE, SGK3, SGK3,C8orf44, SH2B1, SH2D6, SH3BP1,Z83844.3, SH3BP2, SH3BP5, SH3D19, SH3YL1, SHC1, SHISA5, SHMT1, SHMT2, SHOC2, SHROOM1, SIGLEC5,SIGLEC14, SIL1, SIN3A, SIRT2, SIRT6, SKP1, STAT4, AC104109.3, SLAIN1, SLC10A3, SLC12A9, SLC14A1, SLC16A6, SLC1A2, SLC1A6, SLC20A2, SLC25A18, SLC25A19, SLC25A22, SLC25A25, SLC25A29, SLC25A30, SLC25A32, SLC25A39, SLC25A44, SLC25A45, SLC25A53, SLC26A11, SLC26A4, SLC28A1, SLC29A1, SLC2A14, SLC2A5, SLC2A8, SLC35B2, SLC35B3, SLC35C2, SLC37A1, SLC38A1, SLC38A11, SLC39A13, SLC39A14, SLC41A3, SLC44A3, SLC4A7, SLC4A8, SLC5A10, SLC5A11, SLC6A1, SLC6A12, SLC6A9, SLC7A2, SLC7A6, SLC7A7, SLCO1A2, SLCO1C1, SLCO2B1,

SLFN11, SLFN12, SLFNL1, SLMO1, SLTM, SLU7, SMAD2, SMAP2, SMARCA2, SMARCE1, AC073508.2, SMARCE1, KRT222, SMC6, SMG7, SMIM22, SMOX, SMPDL3A, SMTN, SMU1, SMUG1, SNAP25, SNCA, SNRK, SNRPC, SNRPD1, SNRPD2, SNRPN, SNRPN,SNURF, SNUPN, SNX11, SNX16, SNX17, SOAT1, SOHLH2,CCDC169-SOHLH2,CCDC169, SORBS1, SORBS2, SOX5, SP2, SPART, SPATA20, SPATA21, SPATS2, SPATS2L, SPDYE2, SPECC1, SPECC1L,SPECC1L-ADORA2A, SPECC1L-ADORA2A, ADORA2A, SPEG, SPG20, SPG21, SPIDR, SPIN1, SPOCD1, SPOP, SPRR2A, SPRR2B, SPRR2E, SPRR2B, SPRR2F, SPRR2D, SPRR3, SPRY1, SPRY4, SPTBN2, SRC, SRGAP1, SRP68, SRSF11, SSX1, SSX2IP, ST3GAL4, ST3GAL6, ST5, ST6GALNAC6, ST7L, STAC3, STAG1, STAG2, STAMBP, STAMBPL1, STARD3NL, STAT6, STAU1, STAU2, AC022826.2, STAU2, RP11-463D19.2, STEAP2, STEAP3, STIL, STK25, STK33, STK38L, STK40, STMN1, STON1,STON1-GTF2A1L, STRAP, STRBP, STRC, AC011330.5, STRC, CATSPER2, STRC, CATSPER2, AC011330.5, STRC,STRCP1, STT3A, STX16-NPEPL1, NPEPL1, STX5, STX6, STX8, STXBP6, STYK1, SULT1A1, SULT1A2, SUMF2, SUN1, SUN2, SUN2, DNAL4, SUOX, SUPT6H, SUV39H2, SV2B, SYBU, SYNCRIP, SYNJ2, SYT1, SYTL4, TAB2, TACC1, TADA2B, TAF1C, TAF6,AC073842.2, TAF6, RP11-506M12.1, TAF9, TAGLN, TANK, TAPSAR1,PSMB9, TAPT1, TATDN1, TAZ, TBC1D1, TBC1D12, HELLS, TBC1D15, TBC1D3H,TBC1D3G, TBC1D5, TBC1D5,SATB1, TBCA, TBCEL, TBCEL, AP000646.1, TBL1XR1, TBP, TBX5, TBXAS1, TCAF1, TCEA2, TCEAL4, TCEAL8, TCEAL9, TCEANC, TCEB1, TCF19, TCF25, TCF4, TCP1, TCP10L, AP000275.65, TCP11, TCP11L2, TCTN1, TDG, TDP1, TDRD7, TEAD2, TECR, TENC1, TENT4A, TEX264, TEX30, TEX37, TFDP1, TFDP2, TFEB, TFG, TFP1,TF, TFPI, TGIF1, THAP6, THBS3, THOC5, THRAP3, THUMPD3, TIAL1, TIMM9, TIMP1, TIRAP, TJAP1, TJP2, TK2, TLDC1, TLE3, TLE6, TLN1, TLR10, TM9SF1, TMBIM1, TMBIM4, TMBIM6, TMC6, TMCC1, TMCO4, TMEM126A, TMEM139, TMEM150B, TMEM155, TMEM161B, TMEM164, TMEM168, TMEM169, TMEM175, TMEM176B, TMEM182, TMEM199,CTB-96E2.3, TMEM216, TMEM218, TMEM230, TMEM263, TMEM45A, TMEM45B, TMEM62, TMEM63B, TMEM66, TMEM68, TMEM98, TMEM9B, TMPRSS11D, TMPRSS5, TMSB15B, TMTC4, TMUB2, TMX2-CTNND1, RP11-691N7.6,CTNND1, TNFAIP2, TNFAIP8L2, SCNM1, TNFRSF10C, TNFRSF19, TNFRSF8, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF12, TNFSF13, TNFSF12-TNFSF13, TNFSF13, TNIP1, TNK2, TNNT1, TNRC18, TNS3, TOB2, TOM1L1, TOP1MT, TOP3B, TOX2, TP53,RP11-199F11.2, TP53I11, TP53INP2, TPCN1, TPM3P9,AC022137.3, TPT1, TRA2B, TRAF2, TRAF3, TRAPPC12, TRAPPC3, TREH, TREX1, TREX2, TRIB2, TRIM3, TRIM36, TRIM39, TRIM46, TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM6-TRIM34, TRIM34, TRIM66, TRIM73, TRIT1, TRMT10B, TRMT2B, TRMT2B-AS1, TRNT1, TRO, TROVE2, TRPS1, TRPT1, TSC2, TSGA10, TSPAN14,

TSPAN3, TSPAN4, TSPAN5, TSPAN6, TSPAN9, TSPO, TTC12, TTC23, TTC3, TTC39A, TTC39C, TTLL1, TTLL7, TTPAL, TUBD1, TWNK, TXNL4A, TXNL4B, TXNRD1, TYK2, U2AF1, UBA2, UBA52, UBAP2, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E3, UBE2I, UBE2J2, UBE3A, UBL7, UBXN11, UBXN7, UGDH, UGGT1, UGP2, UMAD1,AC007161.3, UNC45A, UQCC1, URGCP-MRPS24,URGCP, USMG5, USP16, USP21, USP28, USP3, USP33, USP35, USP54, USP9Y, USPL1, UTP15, VARS2, VASH2, VAV3, VDAC1, VDAC2, VDR, VEZT, VGF, VIL1, VILL, VIPR1, VPS29, VPS37C, VPS8, VPS9D1, VRK2, VWA1, VWA5A, WARS, WASF1, WASHC5, WBP5, WDHD1, WDPCP, WDR37, WDR53, WDR6, WDR72, WDR74, WDR81, WDR86, WDYHV1, WFDC3, WHSC1, WIPF1, WSCD2, WWP2, XAGE1A, XAGE1B, XKR9, XPNPEP1, XRCC3, XRN2, XXYLT1, YIF1A, YIF1B, YIPF1, YIPF5, YPEL5, YWHAB, YWHAZ, YY1AP1, ZBTB1, ZBTB14, ZBTB18, ZBTB20, ZBTB21, ZBTB25, ZBTB33, ZBTB34, ZBTB38, ZBTB43, ZBTB49, ZBTB7B, ZBTB7C, ZBTB8OS, ZC3H11A, ZBED6, ZC3H13, ZCCHC17, ZCCHC7, ZDHHC11, ZDHHC13, ZEB2, ZFAND5, ZFAND6, ZFP1, ZFP62, ZFX, ZFYVE16, ZFYVE19, ZFYVE20, ZFYVE27, ZHX2, AC016405.1, ZHX3, ZIK1, ZIM2,PEG3, ZKSCAN1, ZKSCAN3, ZKSCAN8, ZMAT3, ZMAT5, ZMIZ2, ZMYM6, ZMYND11, ZNF10,AC026786.1, ZNF133, ZNF146, ZNF16, ZNF177, ZNF18, ZNF200, ZNF202, ZNF211, ZNF219, ZNF226, ZNF227, ZNF23, AC010547.4, ZNF23, AC010547.9, ZNF239, ZNF248, ZNF25, ZNF253, ZNF254, ZNF254, AC092279.1, ZNF263, ZNF274, ZNF275, ZNF28,ZNF468, ZNF283, ZNF287, ZNF3, ZNF320, ZNF322, ZNF324B, ZNF331, ZNF334, ZNF34, ZNF350, ZNF385A, ZNF395, FBXO16, ZNF415, ZNF418, ZNF43, ZNF433-AS1, AC008770.4, ZNF438, ZNF444, ZNF445, ZNF467, ZNF480, ZNF493, ZNF493,CTD-2561J22.3, ZNF502, ZNF507, ZNF512, AC074091.1, ZNF512,RP11-158I13.2, ZNF512B, ZNF512B, SAMD10, ZNF521, ZNF532, ZNF544, AC020915.5, ZNF544, CTD-3138B18.4, ZNF559,ZNF177, ZNF562, ZNF567, ZNF569, ZNF570, ZNF571-AS1,ZNF540, ZNF577, ZNF580,ZNF581, ZNF580, ZNF581,CCDC106, ZNF600, ZNF611, ZNF613, ZNF615, ZNF619,ZNF620, ZNF639, ZNF652, ZNF665, ZNF667, ZNF668, ZNF671, ZNF682, ZNF687, ZNF691, ZNF696, ZNF701, ZNF706, ZNF707, ZNF714, ZNF717, ZNF718, ZNF720, ZNF721, ZNF730, ZNF763, ZNF780B, AC005614.5, ZNF782, ZNF786, ZNF79, ZNF791, ZNF81, ZNF83, ZNF837, ZNF839, ZNF84, ZNF845, ZNF846, ZNF865, ZNF91, ZNF92, ZNHIT3, ZSCAN21, ZSCAN25, ZSCAN30, y *ZSCAN32*.

En algunas modalidades, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *HTT*. En algunas modalidades, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *MYB*. En algunas modalidades, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *SMN2*. En algunas modalidades, el gen que codifica una secuencia diana comprende el gen *FOXM1*.

Los genes ejemplares que pueden ser modulados por los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) descritos en el presente documento también pueden incluir, *entre otros*, AC005258.1, AC005943.1, AC007849.1, AC008770.2, AC010487.3, AC011477.4, AC012651.1, AC012531.3, AC034102.2, AC073896.4, AC104472.3, AL109811.3, AL133342.1, AL137782.1, AL157871.5, AF241726.2, AL355336.1, AL358113.1, AL360181.3, AL445423.2, AL691482.3, AP001267.5, RF01169, y RF02271.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar además para modular una secuencia que comprende una secuencia de sitio de empalme particular, por ejemplo, una secuencia de ARN (por ejemplo, una secuencia de pre-ARNm). En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme comprende una secuencia del sitio de empalme en 5'. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme comprende una secuencia del sitio de empalme en 3'. Las secuencias de genes ejemplares y las secuencias del sitio de empalme (por ejemplo, secuencias del sitio de empalme en 5') incluyen AAAgcaaguu (SEQ ID NO: 1), AAAguaaaaa (SEQ ID NO: 2), AAAguaaaau (SEQ ID NO: 3), AAAguaaagu (SEQ ID NO: 4), AAAguaaaua (SEQ ID NO: 5), AAAguaaaug (SEQ ID NO: 6), AAAguaaauu (SEQ ID NO: 7), AAAguaacac (SEQ ID NO: 8), AAAguaacca (SEQ ID NO: 9), AAAguaacuu (SEQ ID NO: 10), AAAguaagaa (SEQ ID NO: 11), AAAguaagac (SEQ ID NO: 12), AAAguaagag (SEQ ID NO: 13), AAAguaagau (SEQ ID NO: 14), AAAguaagca (SEQ ID NO: 15), AAAguaagcc (SEQ ID NO: 16), AAAguaagcu (SEQ ID NO: 17), AAAguaagga (SEQ ID NO: 18), AAAguaaggg (SEQ ID NO: 19), AAAguaaggu (SEQ ID NO: 20), AAAguaagua (SEQ ID NO: 21), AAAguaaguc (SEQ ID NO: 22), AAAguaagug (SEQ ID NO: 23), AAAguaaguu (SEQ ID NO: 24), AAAguaaucu (SEQ ID NO: 25), AAAguaauua (SEQ ID NO: 26), AAAguacaaa (SEQ ID NO: 27), AAAguaccgg (SEQ ID NO: 28), AAAguacuag (SEQ ID NO: 29), AAAguacugg (SEQ ID NO: 30), AAAguacuuc (SEQ ID NO: 31), AAAguacuug (SEQ ID NO: 32), AAAguagcuu (SEQ ID NO: 33), AAAguaggag (SEQ ID NO: 34), AAAguaggau (SEQ ID NO: 35), AAAguagggg (SEQ ID NO: 36), AAAguaggua (SEQ ID NO: 37), AAAguaguaa (SEQ ID NO: 38), AAAguauauu (SEQ ID NO: 39), AAAguauccu (SEQ ID NO: 40), AAAguaucuc (SEQ ID NO: 41), AAAguaugga (SEQ ID NO: 42), AAAguaugua (SEQ ID NO: 43), AAAguaugug (SEQ ID NO: 44), AAAguauguu (SEQ ID NO: 45), AAAguauugg (SEQ ID NO: 46), AAAguauuuu (SEQ ID NO: 47), AAAgucagau (SEQ ID NO: 48), AAAgucugag (SEQ ID NO: 49), AAAgugaaua (SEQ ID NO: 50), AAAgugagaa (SEQ ID NO: 51), AAAgugagac (SEQ ID NO: 52), AAAgugagag (SEQ ID NO: 53), AAAgugagau (SEQ ID NO: 54), AAAgugagca (SEQ ID NO: 55), AAAgugagcu (SEQ ID NO: 56), AAAgugaggg (SEQ ID NO: 57), AAAgugagua (SEQ ID NO: 58), AAAgugaguc (SEQ ID NO: 59), AAAgugagug (SEQ ID NO: 60), AAAgugaguu (SEQ ID NO: 61), AAAgugcguc (SEQ ID NO: 62), AAAgugcuga (SEQ ID NO: 63),

AAAgugggguc (SEQ ID NO: 64), AAAgugggguu (SEQ ID NO: 65), AAAgugguaa (SEQ ID NO: 66), AAAguguaug (SEQ ID NO: 67), AAAgugugug (SEQ ID NO: 68), AAAgugugguu (SEQ ID NO: 69), AAAguuaagu (SEQ ID NO: 70), AAAguuacuu (SEQ ID NO: 71), AAAguuagug (SEQ ID NO: 72), AAAguuaugu (SEQ ID NO: 73), AAAguugagu (SEQ ID NO: 74), AAAguuugua (SEQ ID NO: 75), AACguaaaac (SEQ ID NO: 76), AACguaaagc (SEQ ID NO: 77), AACguaaagg (SEQ ID NO: 78), AACguaagca (SEQ ID NO: 79), AACguaaggg (SEQ ID NO: 80), AACguaaguc (SEQ ID NO: 81), AACguaagug (SEQ ID NO: 82), AACguaaugg (SEQ ID NO: 83), AACguaguga (SEQ ID NO: 84), AACguaugua (SEQ ID NO: 85), AACguauguu (SEQ ID NO: 86), AACgugagca (SEQ ID NO: 87), AACgugagga (SEQ ID NO: 88), AACgugauuu (SEQ ID NO: 89), AACgugggau (SEQ ID NO: 90), AACgugggua (SEQ ID NO: 91), AACguguguu (SEQ ID NO: 92), AACguuggua (SEQ ID NO: 93), AAGgcaaauu (SEQ ID NO: 94), AAGgcaagag (SEQ ID NO: 95), AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AAGgcaagcc (SEQ ID NO: 97), AAGgcaagga (SEQ ID NO: 98), AAGgcaaggg (SEQ ID NO: 99), AAGgcaagug (SEQ ID NO: 100), AAGgcaaguu (SEQ ID NO: 101), AAGgcacugc (SEQ ID NO: 102), AAGgcagaaa (SEQ ID NO: 103), AAGgcaggau (SEQ ID NO: 104), AAGgcaggca (SEQ ID NO: 105), AAGgcaggga (SEQ ID NO: 106), AAGgcagggg (SEQ ID NO: 107), AAGgcaggua (SEQ ID NO: 108), AAGgcaggug (SEQ ID NO: 109), AAGgcaucuc (SEQ ID NO: 110), AAGgcaugcu (SEQ ID NO: 111), AAGgcaugga (SEQ ID NO: 112), AAGgcauguu (SEQ ID NO: 113), AAGgcauuau (SEQ ID NO: 114), AAGgcgagcu (SEQ ID NO: 115), AAGgcgaguc (SEQ ID NO: 116), AAGgcgaguu (SEQ ID NO: 117), AAGgcuagcc (SEQ ID NO: 118), AAGguaaaaa (SEQ ID NO: 119), AAGguaaaac (SEQ ID NO: 120), AAGguaaaag (SEQ ID NO: 121), AAGguaaaau (SEQ ID NO: 122), AAGguaaaca (SEQ ID NO: 123), AAGguaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGguaaacu (SEQ ID NO: 125), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), AAGguaaagu (SEQ ID NO: 129), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131), AAGguaaaug (SEQ ID NO: 132), AAGguaaauu (SEQ ID NO: 133), AAGguaacaa (SEQ ID NO: 134), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), AAGguaacuc (SEQ ID NO: 138), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), AAGguaagac (SEQ ID NO: 142), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143), AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), AAGguaagga (SEQ ID NO: 149), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), AAGguaaggg (SEQ ID NO: 151), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), AAGguaaguc (SEQ ID NO: 154), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), AAGguaauag (SEQ ID NO:

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

(SEQ ID NO: 253), AAGguaugac (SEQ ID NO: 254), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255), AAGguaugau (SEQ ID NO: 256), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), AAGguaugcc (SEQ ID NO: 258), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), AAGguaugga (SEQ ID NO: 260), AAGguauggc (SEQ ID NO: 261), AAGguauggg (SEQ ID NO: 262), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263), AAGguauguc (SEQ ID NO: 264), AAGguaugug (SEQ ID NO: 265), AAGguauguu (SEQ ID NO: 266), AAGguauuaa (SEQ ID NO: 267), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), AAGguauuag (SEQ ID NO: 269), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguauucc (SEQ ID NO: 271), AAGguauuga (SEQ ID NO: 272), AAGguauugu (SEQ ID NO: 273), AAGguauuua (SEQ ID NO: 274), AAGguauuuc (SEQ ID NO: 275), AAGguauuug (SEQ ID NO: 276), AAGguauuuu (SEQ ID NO: 277), AAGgucaaau (SEQ ID NO: 278), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279), AAGgucaagu (SEQ ID NO: 280), AAGgucacag (SEQ ID NO: 281), AAGgucagaa (SEQ ID NO: 282), AAGgucagac (SEQ ID NO: 283), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), AAGgucagca (SEQ ID NO: 285), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), AAGgucagcg (SEQ ID NO: 287), AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), AAGgucaggc (SEQ ID NO: 290), AAGgucaggg (SEQ ID NO: 291), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGgucaguc (SEQ ID NO: 294), AAGgucagug (SEQ ID NO: 295), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAGgucauag (SEQ ID NO: 297), AAGgucaucu (SEQ ID NO: 298), AAGguccaca (SEQ ID NO: 299), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AAGguccaua (SEQ ID NO: 301), AAGgucccag (SEQ ID NO: 302), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), AAGguccuuc (SEQ ID NO: 304), AAGgucgagg (SEQ ID NO: 305), AAGgucuaau (SEQ ID NO: 306), AAGgucuacc (SEQ ID NO: 307), AAGgucuaua (SEQ ID NO: 308), AAGgucuccu (SEQ ID NO: 309), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310), AAGgucucuu (SEQ ID NO: 311), AAGgucugaa (SEQ ID NO: 312), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), AAGgucuggg (SEQ ID NO: 315), AAGgucugua (SEQ ID NO: 316), AAGgucuguu (SEQ ID NO: 317), AAGgucuucu (SEQ ID NO: 318), AAGgucuuuu (SEQ ID NO: 319), AAGgugaaac (SEQ ID NO: 320), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), AAGgugaaau (SEQ ID NO: 322), AAGgugaacu (SEQ ID NO: 323), AAGgugaagc (SEQ ID NO: 324), AAGgugaagg (SEQ ID NO: 325), AAGgugaagu (SEQ ID NO: 326), AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), AAGgugaaug (SEQ ID NO: 328), AAGgugaauu (SEQ ID NO: 329), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), AAGgugacag (SEQ ID NO: 331), AAGgugacau (SEQ ID NO: 332), AAGgugacug (SEQ ID NO: 333), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), AAGgugaggc (SEQ ID NO: 344), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), AAGgugaggu (SEQ ID NO:

346), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), AAGgugauaa (SEQ ID NO: 351), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), AAGgugaucc (SEQ ID NO: 353), AAGgugauga (SEQ ID NO: 354), AAGgugaugc (SEQ ID NO: 355), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgugauua (SEQ ID NO: 357), AAGgugauug (SEQ ID NO: 358), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), AAGgugcaca (SEQ ID NO: 360), AAGgugcauc (SEQ ID NO: 361), AAGgugcccu (SEQ ID NO: 362), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGgugcgug (SEQ ID NO: 364), AAGgugcguu (SEQ ID NO: 365), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugcuga (SEQ ID NO: 367), AAGgugcugc (SEQ ID NO: 368), AAGgugcugg (SEQ ID NO: 369), AAGgugcuua (SEQ ID NO: 370), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), AAGguggcua (SEQ ID NO: 373), AAGguggcug (SEQ ID NO: 374), AAGguggcuu (SEQ ID NO: 375), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), AAGgugggag (SEQ ID NO: 377), AAGgugggau (SEQ ID NO: 378), AAGgugggca (SEQ ID NO: 379), AAGgugggcc (SEQ ID NO: 380), AAGgugggcg (SEQ ID NO: 381), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), AAGguggggu (SEQ ID NO: 383), AAGgugggua (SEQ ID NO: 384), AAGgugggug (SEQ ID NO: 385), AAGguggguu (SEQ ID NO: 386), AAGgugguaa (SEQ ID NO: 387), AAGgugguac (SEQ ID NO: 388), AAGgugguau (SEQ ID NO: 389), AAGguggugg (SEQ ID NO: 390), AAGgugguua (SEQ ID NO: 391), AAGgugguuc (SEQ ID NO: 392), AAGgugguuu (SEQ ID NO: 393), AAGguguaag (SEQ ID NO: 394), AAGgugucaa (SEQ ID NO: 395), AAGgugucag (SEQ ID NO: 396), AAGgugucug (SEQ ID NO: 397), AAGgugugaa (SEQ ID NO: 398), AAGgugugag (SEQ ID NO: 399), AAGgugugca (SEQ ID NO: 400), AAGgugugga (SEQ ID NO: 401), AAGguguggu (SEQ ID NO: 402), AAGgugugua (SEQ ID NO: 403), AAGguguguc (SEQ ID NO: 404), AAGgugugug (SEQ ID NO: 405), AAGguguguu (SEQ ID NO: 406), AAGguguucu (SEQ ID NO: 407), AAGguguugc (SEQ ID NO: 408), AAGguguugg (SEQ ID NO: 409), AAGguguuug (SEQ ID NO: 410), AAGguuaaaa (SEQ ID NO: 411), AAGguuaaca (SEQ ID NO: 412), AAGguuaagc (SEQ ID NO: 413), AAGguuaauu (SEQ ID NO: 414), AAGguuacau (SEQ ID NO: 415), AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguuagca (SEQ ID NO: 418), AAGguuagcc (SEQ ID NO: 419), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420), AAGguuaggc (SEQ ID NO: 421), AAGguuagua (SEQ ID NO: 422), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423), AAGguuagug (SEQ ID NO: 424), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), AAGguuauag (SEQ ID NO: 426), AAGguuauga (SEQ ID NO: 427), AAGguucaaa (SEQ ID NO: 428), AAGguucaag (SEQ ID NO: 429), AAGguuccuu (SEQ ID NO: 430), AAGguucggc (SEQ ID NO: 431), AAGguucguu (SEQ ID NO: 432), AAGguucuaa (SEQ ID NO: 433), AAGguucuga (SEQ ID NO: 434), AAGguucuua (SEQ ID NO: 435), AAGguugaau (SEQ ID NO: 436), AAGguugacu (SEQ ID NO: 437), AAGguugagg (SEQ ID NO: 438), AAGguugagu (SEQ ID NO: 439), AAGguugaua

(SEQ ID NO: 440), AAGguugcac (SEQ ID NO: 441), AAGguugcug (SEQ ID NO: 442), AAGguuggaa (SEQ ID NO: 443), AAGguuggca (SEQ ID NO: 444), AAGguuggga (SEQ ID NO: 445), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGguuggua (SEQ ID NO: 447), AAGguugguc (SEQ ID NO: 448), AAGguuggug (SEQ ID NO: 449), AAGguugguu (SEQ ID NO: 450), AAGguuguaa (SEQ ID NO: 451), AAGguugucc (SEQ ID NO: 452), AAGguugugc (SEQ ID NO: 453), AAGguuguua (SEQ ID NO: 454), AAGguuuacc (SEQ ID NO: 455), AAGguuuaua (SEQ ID NO: 456), AAGguuuauu (SEQ ID NO: 457), AAGguuuccu (SEQ ID NO: 458), AAGguuucgu (SEQ ID NO: 459), AAGguuugag (SEQ ID NO: 460), AAGguuugca (SEQ ID NO: 461), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), AAGguuugcu (SEQ ID NO: 463), AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), AAGguuuggu (SEQ ID NO: 465), AAGguuugua (SEQ ID NO: 466), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), AAGguuugug (SEQ ID NO: 468), AAGguuuuaa (SEQ ID NO: 469), AAGguuuuca (SEQ ID NO: 470), AAGguuuucg (SEQ ID NO: 471), AAGguuuugc (SEQ ID NO: 472), AAGguuuugu (SEQ ID NO: 473), AAGguuuuuu (SEQ ID NO: 474), AAUgcaagua (SEQ ID NO: 475), AAUgcaaguc (SEQ ID NO: 476), AAUguaaaca (SEQ ID NO: 477), AAUguaaaua (SEQ ID NO: 478), AAUguaaauc (SEQ ID NO: 479), AAUguaaaug (SEQ ID NO: 480), AAUguaaauu (SEQ ID NO: 481), AAUguaacua (SEQ ID NO: 482), AAUguaagaa (SEQ ID NO: 483), AAUguaagag (SEQ ID NO: 484), AAUguaagau (SEQ ID NO: 485), AAUguaagcc (SEQ ID NO: 486), AAUguaagcu (SEQ ID NO: 487), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), AAUguaaguc (SEQ ID NO: 490), AAUguaagug (SEQ ID NO: 491), AAUguaaguu (SEQ ID NO: 492), AAUguaauca (SEQ ID NO: 493), AAUguaauga (SEQ ID NO: 494), AAUguaaugu (SEQ ID NO: 495), AAUguacauc (SEQ ID NO: 496), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), AAUguacgau (SEQ ID NO: 498), AAUguacgua (SEQ ID NO: 499), AAUguacguc (SEQ ID NO: 500), AAUguacgug (SEQ ID NO: 501), AAUguacucu (SEQ ID NO: 502), AAUguaggca (SEQ ID NO: 503), AAUguagguu (SEQ ID NO: 504), AAUguaucua (SEQ ID NO: 505), AAUguaugaa (SEQ ID NO: 506), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), AAUguaugug (SEQ ID NO: 508), AAUguauguu (SEQ ID NO: 509), AAUgucagag (SEQ ID NO: 510), AAUgucagau (SEQ ID NO: 511), AAUgucagcu (SEQ ID NO: 512), AAUgucagua (SEQ ID NO: 513), AAUgucaguc (SEQ ID NO: 514), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516), AAUgucggua (SEQ ID NO: 517), AAUgucuguu (SEQ ID NO: 518), AAUgugagaa (SEQ ID NO: 519), AAUgugagca (SEQ ID NO: 520), AAUgugagcc (SEQ ID NO: 521), AAUgugagga (SEQ ID NO: 522), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524), AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAUgugaguu (SEQ ID NO: 526), AAUgugauau (SEQ ID NO: 527), AAUgugcaua (SEQ ID NO: 528), AAUgugcgua (SEQ ID NO: 529), AAUgugcguc (SEQ ID NO: 530), AAUgugggac (SEQ ID NO: 531), AAUguggguc (SEQ ID NO: 532), AAUgugggug (SEQ ID NO:

533), AAUgugguuu (SEQ ID NO: 534), AAUgugugua (SEQ ID NO: 535), AAUguuaagu (SEQ ID NO: 536), AAUguuagaa (SEQ ID NO: 537), AAUguuagau (SEQ ID NO: 538), AAUguuagua (SEQ ID NO: 539), AAUguuggug (SEQ ID NO: 540), ACAgcaagua (SEQ ID NO: 541), ACAguaaaua (SEQ ID NO: 542), ACAguaaaug (SEQ ID NO: 543), ACAguaagaa (SEQ ID NO: 544), ACAguaagca (SEQ ID NO: 545), ACAguaagua (SEQ ID NO: 546), ACAguaaguc (SEQ ID NO: 547), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), ACAguaaguu (SEQ ID NO: 549), ACAguacgua (SEQ ID NO: 550), ACAguaggug (SEQ ID NO: 551), ACAguauaac (SEQ ID NO: 552), ACAguaugua (SEQ ID NO: 553), ACAgucaguu (SEQ ID NO: 554), ACAgugagaa (SEQ ID NO: 555), ACAgugagcc (SEQ ID NO: 556), ACAgugagcu (SEQ ID NO: 557), ACAgugagga (SEQ ID NO: 558), ACAgugaggu (SEQ ID NO: 559), ACAgugagua (SEQ ID NO: 560), ACAgugaguc (SEQ ID NO: 561), ACAgugagug (SEQ ID NO: 562), ACAgugaguu (SEQ ID NO: 563), ACAgugggua (SEQ ID NO: 564), ACAguggguu (SEQ ID NO: 565), ACAguguaaa (SEQ ID NO: 566), ACAguuaagc (SEQ ID NO: 567), ACAguuaagu (SEQ ID NO: 568), ACAguuaugu (SEQ ID NO: 569), ACAguugagu (SEQ ID NO: 570), ACAguuguga (SEQ ID NO: 571), ACCguaagua (SEQ ID NO: 572), ACCgugagaa (SEQ ID NO: 573), ACCgugagca (SEQ ID NO: 574), ACCgugaguu (SEQ ID NO: 575), ACCgugggug (SEQ ID NO: 576), ACGguaaaac (SEQ ID NO: 577), ACGguaacua (SEQ ID NO: 578), ACGguaagua (SEQ ID NO: 579), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580), ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), ACGguaauua (SEQ ID NO: 582), ACGguaauuu (SEQ ID NO: 583), ACGguacaau (SEQ ID NO: 584), ACGguacagu (SEQ ID NO: 585), ACGguaccag (SEQ ID NO: 586), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), ACGguacgua (SEQ ID NO: 588), ACGguaggaa (SEQ ID NO: 589), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACGguaggug (SEQ ID NO: 591), ACGguaguaa (SEQ ID NO: 592), ACGguauaau (SEQ ID NO: 593), ACGguaugac (SEQ ID NO: 594), ACGguaugcg (SEQ ID NO: 595), ACGguaugua (SEQ ID NO: 596), ACGguauguc (SEQ ID NO: 597), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), ACGgugaagu (SEQ ID NO: 599), ACGgugaauc (SEQ ID NO: 600), ACGgugacag (SEQ ID NO: 601), ACGgugacca (SEQ ID NO: 602), ACGgugagaa (SEQ ID NO: 603), ACGgugagau (SEQ ID NO: 604), ACGgugagcc (SEQ ID NO: 605), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), ACGgugagug (SEQ ID NO: 607), ACGgugaguu (SEQ ID NO: 608), ACGgugcgug (SEQ ID NO: 609), ACGguggcac (SEQ ID NO: 610), ACGgugggac (SEQ ID NO: 611), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612), ACGguguagu (SEQ ID NO: 613), ACGgugucac (SEQ ID NO: 614), ACGgugugua (SEQ ID NO: 615), ACGgugugu (SEQ ID NO: 616), ACGguuagug (SEQ ID NO: 617), ACGguuaguu (SEQ ID NO: 618), ACGguucaau (SEQ ID NO: 619), ACUguaaaua (SEQ ID NO: 620), ACUguaagaa (SEQ ID NO: 621), ACUguaagac (SEQ ID NO: 622), ACUguaagca (SEQ ID NO: 623), ACUguaagcu (SEQ ID NO: 624), ACUguaagua (SEQ ID NO: 625), ACUguaaguc (SEQ ID NO: 626), ACUguaaguu

(SEQ ID NO: 627), ACUguacguu (SEQ ID NO: 628), ACUguacugc (SEQ ID NO: 629), ACUguaggcu (SEQ ID NO: 630), ACUguaggua (SEQ ID NO: 631), ACUguauauu (SEQ ID NO: 632), ACUguaugaa (SEQ ID NO: 633), ACUguaugcu (SEQ ID NO: 634), ACUguaugug (SEQ ID NO: 635), ACUguauucc (SEQ ID NO: 636), ACUgucagcu (SEQ ID NO: 637), ACUgucagug (SEQ ID NO: 638), ACUgugaacg (SEQ ID NO: 639), ACUgugagca (SEQ ID NO: 640), ACUgugagcg (SEQ ID NO: 641), ACUgugagcu (SEQ ID NO: 642), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACUgugaguc (SEQ ID NO: 644), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), ACUgugaguu (SEQ ID NO: 646), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), ACUgugugug (SEQ ID NO: 648), ACUguuaagu (SEQ ID NO: 649), AGAgcaagua (SEQ ID NO: 650), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651), AGAguaaacg (SEQ ID NO: 652), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), AGAguaaagu (SEQ ID NO: 654), AGAguaaauc (SEQ ID NO: 655), AGAguaaaug (SEQ ID NO: 656), AGAguaacau (SEQ ID NO: 657), AGAguaacua (SEQ ID NO: 658), AGAguaagaa (SEQ ID NO: 659), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661), AGAguaagau (SEQ ID NO: 662), AGAguaagca (SEQ ID NO: 663), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), AGAguaaggc (SEQ ID NO: 666), AGAguaaggg (SEQ ID NO: 667), AGAguaaggu (SEQ ID NO: 668), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), AGAguaagug (SEQ ID NO: 670), AGAguaaguu (SEQ ID NO: 671), AGAguaauaa (SEQ ID NO: 672), AGAguaaugu (SEQ ID NO: 673), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), AGAguacacc (SEQ ID NO: 676), AGAguaccug (SEQ ID NO: 677), AGAguacgug (SEQ ID NO: 678), AGAguacucu (SEQ ID NO: 679), AGAguacuga (SEQ ID NO: 680), AGAguacuuu (SEQ ID NO: 681), AGAguagcug (SEQ ID NO: 682), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), AGAguagggu (SEQ ID NO: 685), AGAguagguc (SEQ ID NO: 686), AGAguaggug (SEQ ID NO: 687), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGAguauaua (SEQ ID NO: 689), AGAguauauu (SEQ ID NO: 690), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), AGAguaugac (SEQ ID NO: 692), AGAguaugau (SEQ ID NO: 693), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), AGAguaugug (SEQ ID NO: 695), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), AGAguauuaa (SEQ ID NO: 697), AGAguauuau (SEQ ID NO: 698), AGAgucagug (SEQ ID NO: 699), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), AGAgugagag (SEQ ID NO: 701), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AGAgugcguc (SEQ ID NO: 708), AGAgugggga (SEQ ID NO: 709), AGAgugggug (SEQ ID NO: 710), AGAgugugug (SEQ ID NO: 711), AGAguguuuc (SEQ ID NO: 712), AGAguuagua (SEQ ID NO: 713), AGAguugaga (SEQ ID NO: 714), AGAguugagu (SEQ ID NO: 715), AGAguugguu (SEQ ID NO: 716), AGAguuugau (SEQ ID NO: 717), AGCguaagcu (SEQ ID NO: 718), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719), AGCgugagcc (SEQ ID NO:

720), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), AGCguuguuc (SEQ ID NO: 722), AGGgcagagu (SEQ ID NO: 723), AGGgcagccu (SEQ ID NO: 724), AGGgcuagua (SEQ ID NO: 725), AGGguaaaga (SEQ ID NO: 726), AGGguaaaua (SEQ ID NO: 727), AGGguaaauc (SEQ ID NO: 728), AGGguaaauu (SEQ ID NO: 729), AGGguaacca (SEQ ID NO: 730), AGGguaacug (SEQ ID NO: 731), AGGguaacuu (SEQ ID NO: 732), AGGguaagaa (SEQ ID NO: 733), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AGGguaagau (SEQ ID NO: 735), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), AGGguaagga (SEQ ID NO: 737), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738), AGGguaaggg (SEQ ID NO: 739), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), AGGguaauga (SEQ ID NO: 745), AGGguaauua (SEQ ID NO: 746), AGGguaauuu (SEQ ID NO: 747), AGGguacacc (SEQ ID NO: 748), AGGguacagu (SEQ ID NO: 749), AGGguacggu (SEQ ID NO: 750), AGGguaggac (SEQ ID NO: 751), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), AGGguaggcc (SEQ ID NO: 754), AGGguaggga (SEQ ID NO: 755), AGGguagggu (SEQ ID NO: 756), AGGguagguc (SEQ ID NO: 757), AGGguaggug (SEQ ID NO: 758), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AGGguauaua (SEQ ID NO: 760), AGGguaugac (SEQ ID NO: 761), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), AGGguaugau (SEQ ID NO: 763), AGGguaugca (SEQ ID NO: 764), AGGguaugcu (SEQ ID NO: 765), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), AGGguauggu (SEQ ID NO: 767), AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), AGGguaugug (SEQ ID NO: 770), AGGguauuac (SEQ ID NO: 771), AGGguauucu (SEQ ID NO: 772), AGGguauuuc (SEQ ID NO: 773), AGGgucagag (SEQ ID NO: 774), AGGgucagca (SEQ ID NO: 775), AGGgucagga (SEQ ID NO: 776), AGGgucaggg (SEQ ID NO: 777), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), AGGgucccu (SEQ ID NO: 780), AGGgucggga (SEQ ID NO: 781), AGGgucugca (SEQ ID NO: 782), AGGgucuguu (SEQ ID NO: 783), AGGgugaaga (SEQ ID NO: 784), AGGgugacua (SEQ ID NO: 785), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), AGGgugagag (SEQ ID NO: 788), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AGGgugagga (SEQ ID NO: 792), AGGgugaggg (SEQ ID NO: 793), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AGGguggggu (SEQ ID NO: 800), AGGgugggua (SEQ ID NO: 801), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AGGgugugua (SEQ ID NO: 803), AGGgugugug (SEQ ID NO: 804), AGGguuaaug (SEQ ID NO: 805), AGGguuagaa (SEQ ID NO: 806), AGGguuaguu (SEQ ID NO: 807), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), AGGguuugug (SEQ ID NO: 809), AGGguuuguu (SEQ ID NO: 810), AGUguaaaag (SEQ ID NO: 811), AGUguaaaua (SEQ ID NO: 812), AGUguaaauu (SEQ ID NO: 813), AGUguaagaa

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

907), AUGguacagc (SEQ ID NO: 908), AUGguacauc (SEQ ID NO: 909), AUGguaccag (SEQ ID NO: 910), AUGguaccug (SEQ ID NO: 911), AUGguacgag (SEQ ID NO: 912), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), AUGguagauc (SEQ ID NO: 914), AUGguagcag (SEQ ID NO: 915), AUGguagcug (SEQ ID NO: 916), AUGguaggaa (SEQ ID NO: 917), AUGguaggau (SEQ ID NO: 918), AUGguaggca (SEQ ID NO: 919), AUGguaggcu (SEQ ID NO: 920), AUGguagggg (SEQ ID NO: 921), AUGguagggu (SEQ ID NO: 922), AUGguaggua (SEQ ID NO: 923), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), AUGguaguuu (SEQ ID NO: 925), AUGguauagu (SEQ ID NO: 926), AUGguauaua (SEQ ID NO: 927), AUGguaucag (SEQ ID NO: 928), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AUGguaugau (SEQ ID NO: 930), AUGguaugca (SEQ ID NO: 931), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AUGguaugcg (SEQ ID NO: 933), AUGguaugcu (SEQ ID NO: 934), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), AUGguauggc (SEQ ID NO: 936), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), AUGguauguu (SEQ ID NO: 938), AUGguauuau (SEQ ID NO: 939), AUGguauuga (SEQ ID NO: 940), AUGguauuug (SEQ ID NO: 941), AUGgucaggg (SEQ ID NO: 942), AUGgucaguc (SEQ ID NO: 943), AUGgucagug (SEQ ID NO: 944), AUGgucauuu (SEQ ID NO: 945), AUGgugaaaa (SEQ ID NO: 946), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), AUGgugaaau (SEQ ID NO: 948), AUGgugaacu (SEQ ID NO: 949), AUGgugaaga (SEQ ID NO: 950), AUGgugacgu (SEQ ID NO: 951), AUGgugagaa (SEQ ID NO: 952), AUGgugagac (SEQ ID NO: 953), AUGgugagag (SEQ ID NO: 954), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), AUGgugagcc (SEQ ID NO: 956), AUGgugagcg (SEQ ID NO: 957), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), AUGgugaggc (SEQ ID NO: 959), AUGgugaggg (SEQ ID NO: 960), AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), AUGgugagug (SEQ ID NO: 963), AUGgugaguu (SEQ ID NO: 964), AUGgugauuu (SEQ ID NO: 965), AUGgugcgau (SEQ ID NO: 966), AUGgugcgug (SEQ ID NO: 967), AUGgugggua (SEQ ID NO: 968), AUGgugggug (SEQ ID NO: 969), AUGguggguu (SEQ ID NO: 970), AUGgugguua (SEQ ID NO: 971), AUGguguaag (SEQ ID NO: 972), AUGgugugaa (SEQ ID NO: 973), AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), AUGgugugug (SEQ ID NO: 975), AUGguuacuc (SEQ ID NO: 976), AUGguuagca (SEQ ID NO: 977), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), AUGguuagug (SEQ ID NO: 979), AUGguuaguu (SEQ ID NO: 980), AUGguucagu (SEQ ID NO: 981), AUGguucguc (SEQ ID NO: 982), AUGguuggua (SEQ ID NO: 983), AUGguugguc (SEQ ID NO: 984), AUGguugguu (SEQ ID NO: 985), AUGguuguuu (SEQ ID NO: 986), AUGguuugca (SEQ ID NO: 987), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), AUUgcaagua (SEQ ID NO: 989), AUUguaaaua (SEQ ID NO: 990), AUUguaagau (SEQ ID NO: 991), AUUguaagca (SEQ ID NO: 992), AUUguaagga (SEQ ID NO: 993), AUUguaaggc (SEQ ID NO: 994), AUUguaagua (SEQ ID NO: 995), AUUguaaguc (SEQ ID NO: 996), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), AUUguaauua (SEQ ID NO: 998), AUUguaauuu (SEQ ID NO: 999), AUUguacaaa (SEQ ID NO: 1000), AUUguaccuc

(SEQ ID NO: 1001), AUUguacgug (SEQ ID NO: 1002), AUUguacuug (SEQ ID NO: 1003), AUUguaggua (SEQ ID NO: 1004), AUUguaugag (SEQ ID NO: 1005), AUUguaugua (SEQ ID NO: 1006), AUUgucuguu (SEQ ID NO: 1007), AUUgugagcu (SEQ ID NO: 1008), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), AUUgugcgug (SEQ ID NO: 1012), AUUgugggug (SEQ ID NO: 1013), AUUguuagug (SEQ ID NO: 1014), CAAguaaaaa (SEQ ID NO: 1015), CAAguaaaua (SEQ ID NO: 1016), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAAguaaaug (SEQ ID NO: 1018), CAAguaaccc (SEQ ID NO: 1019), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), CAAguaacug (SEQ ID NO: 1021), CAAguaagaa (SEQ ID NO: 1022), CAAguaagac (SEQ ID NO: 1023), CAAguaagau (SEQ ID NO: 1024), CAAguaaggu (SEQ ID NO: 1025), CAAguaagua (SEQ ID NO: 1026), CAAguaaguc (SEQ ID NO: 1027), CAAguaagug (SEQ ID NO: 1028), CAAguaaguu (SEQ ID NO: 1029), CAAguaaucc (SEQ ID NO: 1030), CAAguaaucu (SEQ ID NO: 1031), CAAguaauua (SEQ ID NO: 1032), CAAguaauuc (SEQ ID NO: 1033), CAAguaauug (SEQ ID NO: 1034), CAAguaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAAguacaca (SEQ ID NO: 1036), CAAguacguu (SEQ ID NO: 1037), CAAguacuuu (SEQ ID NO: 1038), CAAguagcug (SEQ ID NO: 1039), CAAguaggau (SEQ ID NO: 1040), CAAguaggua (SEQ ID NO: 1041), CAAguagguc (SEQ ID NO: 1042), CAAguaggug (SEQ ID NO: 1043), CAAguagguu (SEQ ID NO: 1044), CAAguaguuu (SEQ ID NO: 1045), CAAguauaac (SEQ ID NO: 1046), CAAguauaug (SEQ ID NO: 1047), CAAguaucuu (SEQ ID NO: 1048), CAAguaugag (SEQ ID NO: 1049), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050), CAAguauguc (SEQ ID NO: 1051), CAAguaugug (SEQ ID NO: 1052), CAAguauguu (SEQ ID NO: 1053), CAAguauuga (SEQ ID NO: 1054), CAAguauuuc (SEQ ID NO: 1055), CAAgucagac (SEQ ID NO: 1056), CAAgucagua (SEQ ID NO: 1057), CAAgucuaua (SEQ ID NO: 1058), CAAgucugau (SEQ ID NO: 1059), CAAgugacuu (SEQ ID NO: 1060), CAAgugagaa (SEQ ID NO: 1061), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), CAAgugagca (SEQ ID NO: 1063), CAAgugaggc (SEQ ID NO: 1064), CAAgugaggg (SEQ ID NO: 1065), CAAgugagua (SEQ ID NO: 1066), CAAgugaguc (SEQ ID NO: 1067), CAAgugagug (SEQ ID NO: 1068), CAAgugaucc (SEQ ID NO: 1069), CAAgugaucu (SEQ ID NO: 1070), CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAAgugauug (SEQ ID NO: 1072), CAAgugauuu (SEQ ID NO: 1073), CAAgugccuu (SEQ ID NO: 1074), CAAgugggua (SEQ ID NO: 1075), CAAguggguc (SEQ ID NO: 1076), CAAgugggug (SEQ ID NO: 1077), CAAgugugag (SEQ ID NO: 1078), CAAguuaaaa (SEQ ID NO: 1079), CAAguuaagu (SEQ ID NO: 1080), CAAguuaauc (SEQ ID NO: 1081), CAAguuagaa (SEQ ID NO: 1082), CAAguuaguu (SEQ ID NO: 1083), CAAguucaag (SEQ ID NO: 1084), CAAguuccgu (SEQ ID NO: 1085), CAAguuggua (SEQ ID NO: 1086), CAAguuuagu (SEQ ID NO: 1087), CAAguuucca (SEQ ID NO: 1088), CAAguuuguu (SEQ ID NO: 1089), CACguaagag (SEQ ID NO: 1090), CACguaagca (SEQ ID NO: 1091),

CACguaauug (SEQ ID NO: 1092), CACguaggac (SEQ ID NO: 1093), CACguaucga (SEQ ID NO: 1094), CACgucaguu (SEQ ID NO: 1095), CACgugagcu (SEQ ID NO: 1096), CACgugaguc (SEQ ID NO: 1097), CACgugagug (SEQ ID NO: 1098), CAGgcaagaa (SEQ ID NO: 1099), CAGgcaagac (SEQ ID NO: 1100), CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CAGgcaagua (SEQ ID NO: 1103), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105), CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), CAGgcagagg (SEQ ID NO: 1107), CAGgcaggug (SEQ ID NO: 1108), CAGgcaucau (SEQ ID NO: 1109), CAGgcaugaa (SEQ ID NO: 1110), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), CAGgcaugcg (SEQ ID NO: 1113), CAGgcaugug (SEQ ID NO: 1114), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115), CAGgcgccug (SEQ ID NO: 1116), CAGgcgugug (SEQ ID NO: 1117), CAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1118), CAGguaaaag (SEQ ID NO: 1119), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120), CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), CAGguaaagc (SEQ ID NO: 1123), CAGguaaagu (SEQ ID NO: 1124), CAGguaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGguaaauc (SEQ ID NO: 1126), CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), CAGguaaauu (SEQ ID NO: 1128), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130), CAGguaacca (SEQ ID NO: 1131), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135), CAGguaacug (SEQ ID NO: 1136), CAGguaacuu (SEQ ID NO: 1137), CAGguaagaa (SEQ ID NO: 1138), CAGguaagac (SEQ ID NO: 1139), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), CAGguaagcc (SEQ ID NO: 1142), CAGguaagga (SEQ ID NO: 1143), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), CAGguaaggg (SEQ ID NO: 1145), CAGguaaggu (SEQ ID NO: 1146), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CAGguaagug (SEQ ID NO: 1148), CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150), CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), CAGguaaugc (SEQ ID NO: 1153), CAGguaaugg (SEQ ID NO: 1154), CAGguaaugu (SEQ ID NO: 1155), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), CAGguaauug (SEQ ID NO: 1158), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguacaaa (SEQ ID NO: 1160), CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162), CAGguacaca (SEQ ID NO: 1163), CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165), CAGguacagg (SEQ ID NO: 1166), CAGguacagu (SEQ ID NO: 1167), CAGguacaua (SEQ ID NO: 1168), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), CAGguacauu (SEQ ID NO: 1170), CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), CAGguaccca (SEQ ID NO: 1172), CAGguacccg (SEQ ID NO: 1173), CAGguacccu (SEQ ID NO: 1174), CAGguaccgc (SEQ ID NO: 1175), CAGguaccgg (SEQ ID NO: 1176), CAGguaccuc (SEQ ID NO: 1177), CAGguaccug (SEQ ID NO: 1178), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180), CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), CAGguacgcc (SEQ ID

NO: 1182), CAGguacggu (SEQ ID NO: 1183), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), CAGguacgug (SEQ ID NO: 1185), CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), CAGguacuag (SEQ ID NO: 1187), CAGguacuau (SEQ ID NO: 1188), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), CAGguacucu (SEQ ID NO: 1190), CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), CAGguacugu (SEQ ID NO: 1193), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), CAGguacuuu (SEQ ID NO: 1195), CAGguagaaa (SEQ ID NO: 1196), CAGguagaac (SEQ ID NO: 1197), CAGguagaag (SEQ ID NO: 1198), CAGguagaca (SEQ ID NO: 1199), CAGguagacc (SEQ ID NO: 1200), CAGguagaga (SEQ ID NO: 1201), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), CAGguagcaa (SEQ ID NO: 1203), CAGguagcac (SEQ ID NO: 1204), CAGguagcag (SEQ ID NO: 1205), CAGguagcca (SEQ ID NO: 1206), CAGguagcgu (SEQ ID NO: 1207), CAGguagcua (SEQ ID NO: 1208), CAGguagcuc (SEQ ID NO: 1209), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210), CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), CAGguaggac (SEQ ID NO: 1213), CAGguaggag (SEQ ID NO: 1214), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), CAGguagggc (SEQ ID NO: 1217), CAGguagggg (SEQ ID NO: 1218), CAGguagggu (SEQ ID NO: 1219), CAGguaggua (SEQ ID NO: 1220), CAGguagguc (SEQ ID NO: 1221), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), CAGguagguu (SEQ ID NO: 1223), CAGguaguaa (SEQ ID NO: 1224), CAGguaguau (SEQ ID NO: 1225), CAGguaguca (SEQ ID NO: 1226), CAGguagucc (SEQ ID NO: 1227), CAGguaguga (SEQ ID NO: 1228), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), CAGguaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CAGguaguuu (SEQ ID NO: 1232), CAGguauaag (SEQ ID NO: 1233), CAGguauaca (SEQ ID NO: 1234), CAGguauaga (SEQ ID NO: 1235), CAGguauauc (SEQ ID NO: 1236), CAGguauaug (SEQ ID NO: 1237), CAGguauauu (SEQ ID NO: 1238), CAGguaucag (SEQ ID NO: 1239), CAGguaucau (SEQ ID NO: 1240), CAGguauccu (SEQ ID NO: 1241), CAGguaucga (SEQ ID NO: 1242), CAGguaucgc (SEQ ID NO: 1243), CAGguaucua (SEQ ID NO: 1244), CAGguaucug (SEQ ID NO: 1245), CAGguaucuu (SEQ ID NO: 1246), CAGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), CAGguaugac (SEQ ID NO: 1248), CAGguaugag (SEQ ID NO: 1249), CAGguaugau (SEQ ID NO: 1250), CAGguaugca (SEQ ID NO: 1251), CAGguaugcc (SEQ ID NO: 1252), CAGguaugcg (SEQ ID NO: 1253), CAGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CAGguaugga (SEQ ID NO: 1255), CAGguauggg (SEQ ID NO: 1256), CAGguauggu (SEQ ID NO: 1257), CAGguaugua (SEQ ID NO: 1258), CAGguauguc (SEQ ID NO: 1259), CAGguaugug (SEQ ID NO: 1260), CAGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGguauuau (SEQ ID NO: 1262), CAGguauuca (SEQ ID NO: 1263), CAGguauucu (SEQ ID NO: 1264), CAGguauuga (SEQ ID NO: 1265), CAGguauugg (SEQ ID NO: 1266), CAGguauugu (SEQ ID NO: 1267), CAGguauuua (SEQ ID NO: 1268), CAGguauuuc (SEQ ID NO: 1269), CAGguauuug (SEQ ID NO: 1270), CAGguauuuu (SEQ ID NO: 1271), CAGgucaaca (SEQ ID NO: 1272), CAGgucaaug

(SEQ ID NO: 1273), CAGgucacgu (SEQ ID NO: 1274), CAGgucagaa (SEQ ID NO: 1275), CAGgucagac (SEQ ID NO: 1276), CAGgucagca (SEQ ID NO: 1277), CAGgucagcc (SEQ ID NO: 1278), CAGgucagcg (SEQ ID NO: 1279), CAGgucagga (SEQ ID NO: 1280), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), CAGgucagug (SEQ ID NO: 1283), CAGgucaguu (SEQ ID NO: 1284), CAGgucaucc (SEQ ID NO: 1285), CAGgucaugc (SEQ ID NO: 1286), CAGgucauua (SEQ ID NO: 1287), CAGgucauuu (SEQ ID NO: 1288), CAGguccacc (SEQ ID NO: 1289), CAGguccacu (SEQ ID NO: 1290), CAGguccagu (SEQ ID NO: 1291), CAGguccauc (SEQ ID NO: 1292), CAGguccauu (SEQ ID NO: 1293), CAGgucccag (SEQ ID NO: 1294), CAGgucccug (SEQ ID NO: 1295), CAGguccuga (SEQ ID NO: 1296), CAGguccugc (SEQ ID NO: 1297), CAGguccugg (SEQ ID NO: 1298), CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300), CAGgucguug (SEQ ID NO: 1301), CAGgucucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgucucuu (SEQ ID NO: 1303), CAGgucugag (SEQ ID NO: 1304), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305), CAGgucugcg (SEQ ID NO: 1306), CAGgucugga (SEQ ID NO: 1307), CAGgucuggu (SEQ ID NO: 1308), CAGgucugua (SEQ ID NO: 1309), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310), CAGgucugug (SEQ ID NO: 1311), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGgucuucc (SEQ ID NO: 1313), CAGgucuuuc (SEQ ID NO: 1314), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315), CAGgugaaau (SEQ ID NO: 1316), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), CAGgugaaga (SEQ ID NO: 1318), CAGgugaagg (SEQ ID NO: 1319), CAGgugaaua (SEQ ID NO: 1320), CAGgugaauc (SEQ ID NO: 1321), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), CAGgugacaa (SEQ ID NO: 1323), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), CAGgugacca (SEQ ID NO: 1325), CAGgugaccc (SEQ ID NO: 1326), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), CAGgugaccu (SEQ ID NO: 1328), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), CAGgugacua (SEQ ID NO: 1330), CAGgugacuc (SEQ ID NO: 1331), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), CAGgugagaa (SEQ ID NO: 1333), CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335), CAGgugagau (SEQ ID NO: 1336), CAGgugagca (SEQ ID NO: 1337), CAGgugagcc (SEQ ID NO: 1338), CAGgugagcg (SEQ ID NO: 1339), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340), CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), CAGgugaggg (SEQ ID NO: 1343), CAGgugaggu (SEQ ID NO: 1344), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CAGgugaguu (SEQ ID NO: 1348), CAGgugauaa (SEQ ID NO: 1349), CAGgugaucc (SEQ ID NO: 1350), CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), CAGgugaugg (SEQ ID NO: 1353), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355), CAGgugauuc (SEQ ID NO: 1356), CAGgugauug (SEQ ID NO: 1357), CAGgugauuu (SEQ ID NO: 1358), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), CAGgugcaag (SEQ ID NO: 1360), CAGgugcaca (SEQ ID NO: 1361), CAGgugcacg (SEQ ID NO: 1362), CAGgugcaga (SEQ ID NO: 1363),

CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), CAGgugcaua (SEQ ID NO: 1365), CAGgugcauc (SEQ ID NO: 1366), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), CAGgugccaa (SEQ ID NO: 1368), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370), CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAGgugccug (SEQ ID NO: 1373), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375), CAGgugcgcc (SEQ ID NO: 1376), CAGgugcgcg (SEQ ID NO: 1377), CAGgugcgga (SEQ ID NO: 1378), CAGgugcggu (SEQ ID NO: 1379), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380), CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), CAGgugcgug (SEQ ID NO: 1382), CAGgugcuag (SEQ ID NO: 1383), CAGgugcuau (SEQ ID NO: 1384), CAGgugcuca (SEQ ID NO: 1385), CAGgugcucc (SEQ ID NO: 1386), CAGgugcucg (SEQ ID NO: 1387), CAGgugcugc (SEQ ID NO: 1388), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390), CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CAGgugcuug (SEQ ID NO: 1392), CAGguggaac (SEQ ID NO: 1393), CAGguggaag (SEQ ID NO: 1394), CAGguggaau (SEQ ID NO: 1395), CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), CAGguggagu (SEQ ID NO: 1397), CAGguggauu (SEQ ID NO: 1398), CAGguggcca (SEQ ID NO: 1399), CAGguggcuc (SEQ ID NO: 1400), CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), CAGgugggau (SEQ ID NO: 1405), CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), CAGgugggcc (SEQ ID NO: 1407), CAGgugggcu (SEQ ID NO: 1408), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), CAGguggggc (SEQ ID NO: 1410), CAGguggggg (SEQ ID NO: 1411), CAGguggggu (SEQ ID NO: 1412), CAGgugggua (SEQ ID NO: 1413), CAGguggguc (SEQ ID NO: 1414), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415), CAGguggguu (SEQ ID NO: 1416), CAGguggucu (SEQ ID NO: 1417), CAGguggugg (SEQ ID NO: 1418), CAGgugguug (SEQ ID NO: 1419), CAGguguaca (SEQ ID NO: 1420), CAGguguagg (SEQ ID NO: 1421), CAGguguauc (SEQ ID NO: 1422), CAGgugucac (SEQ ID NO: 1423), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), CAGgugucca (SEQ ID NO: 1425), CAGguguccu (SEQ ID NO: 1426), CAGgugucua (SEQ ID NO: 1427), CAGgugucuc (SEQ ID NO: 1428), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), CAGgugugaa (SEQ ID NO: 1430), CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), CAGgugugau (SEQ ID NO: 1433), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), CAGgugugcc (SEQ ID NO: 1435), CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CAGgugugga (SEQ ID NO: 1438), CAGguguggc (SEQ ID NO: 1439), CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440), CAGguguguc (SEQ ID NO: 1441), CAGgugugug (SEQ ID NO: 1442), CAGguguguu (SEQ ID NO: 1443), CAGguguuua (SEQ ID NO: 1444), CAGguuaaaa (SEQ ID NO: 1445), CAGguuaaua (SEQ ID NO: 1446), CAGguuaauc (SEQ ID NO: 1447), CAGguuaccu (SEQ ID NO: 1448), CAGguuagaa (SEQ ID NO: 1449), CAGguuagag (SEQ ID NO: 1450), CAGguuagau (SEQ ID NO: 1451), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453), CAGguuaggu (SEQ ID

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

(SEQ ID NO: 1545), CAUgugugug (SEQ ID NO: 1546), CAUguguguu (SEQ ID NO: 1547), CAUguuaaua (SEQ ID NO: 1548), CAUguuagcc (SEQ ID NO: 1549), CCAguaagau (SEQ ID NO: 1550), CCAguaagca (SEQ ID NO: 1551), CCAguaagcc (SEQ ID NO: 1552), CCAguaagcu (SEQ ID NO: 1553), CCAguaagga (SEQ ID NO: 1554), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), CCAguaaguc (SEQ ID NO: 1556), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557), CCAguaaguu (SEQ ID NO: 1558), CCAguaauug (SEQ ID NO: 1559), CCAguacggg (SEQ ID NO: 1560), CCAguagguc (SEQ ID NO: 1561), CCAguauugu (SEQ ID NO: 1562), CCAgugaggc (SEQ ID NO: 1563), CCAgugagua (SEQ ID NO: 1564), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), CCAgugggguc (SEQ ID NO: 1566), CCAguuaguu (SEQ ID NO: 1567), CCAguugagu (SEQ ID NO: 1568), CCCguaagau (SEQ ID NO: 1569), CCCguauguc (SEQ ID NO: 1570), CCCguauguu (SEQ ID NO: 1571), CCCguccugc (SEQ ID NO: 1572), CCCgugagug (SEQ ID NO: 1573), CCGguaaaga (SEQ ID NO: 1574), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), CCGguaagcc (SEQ ID NO: 1576), CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), CCGguaaggc (SEQ ID NO: 1578), CCGguaaugg (SEQ ID NO: 1579), CCGguacagu (SEQ ID NO: 1580), CCGguacuga (SEQ ID NO: 1581), CCGguauucc (SEQ ID NO: 1582), CCGgucagug (SEQ ID NO: 1583), CCGgugaaaa (SEQ ID NO: 1584), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCGgugaggg (SEQ ID NO: 1586), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), CCGgugaguu (SEQ ID NO: 1588), CCGgugcgcg (SEQ ID NO: 1589), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), CCGguugguc (SEQ ID NO: 1591), CCUguaaaug (SEQ ID NO: 1592), CCUguaaauu (SEQ ID NO: 1593), CCUguaagaa (SEQ ID NO: 1594), CCUguaagac (SEQ ID NO: 1595), CCUguaagag (SEQ ID NO: 1596), CCUguaagca (SEQ ID NO: 1597), CCUguaagcg (SEQ ID NO: 1598), CCUguaagga (SEQ ID NO: 1599), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CCUguaggug (SEQ ID NO: 1602), CCUguaucuu (SEQ ID NO: 1603), CCUguauggu (SEQ ID NO: 1604), CCUguaugug (SEQ ID NO: 1605), CCUgugagaa (SEQ ID NO: 1606), CCUgugagca (SEQ ID NO: 1607), CCUgugaggg (SEQ ID NO: 1608), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), CCUgugagug (SEQ ID NO: 1610), CCUgugaguu (SEQ ID NO: 1611), CCUguggcuc (SEQ ID NO: 1612), CCUgugggua (SEQ ID NO: 1613), CCUgugugua (SEQ ID NO: 1614), CCUguuagaa (SEQ ID NO: 1615), CGAguaaggg (SEQ ID NO: 1616), CGAguaaggu (SEQ ID NO: 1617), CGAguagcug (SEQ ID NO: 1618), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), CGAguagguu (SEQ ID NO: 1620), CGAgugagca (SEQ ID NO: 1621), CGCguaagag (SEQ ID NO: 1622), CGGgcaggca (SEQ ID NO: 1623), CGGguaagcc (SEQ ID NO: 1624), CGGguaagcu (SEQ ID NO: 1625), CGGguaaguu (SEQ ID NO: 1626), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), CGGguacagu (SEQ ID NO: 1629), CGGguacggg (SEQ ID NO: 1630), CGGguaggag (SEQ ID NO: 1631), CGGguaggcc (SEQ ID NO: 1632), CGGguaggug (SEQ ID NO: 1633), CGGguauuua (SEQ ID NO: 1634), CGGgucugag (SEQ ID NO: 1635),

CGGgugaccg (SEQ ID NO: 1636), CGGgugacuc (SEQ ID NO: 1637), CGGgugagaa (SEQ ID NO: 1638), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CGGgugaggu (SEQ ID NO: 1640), CGGgugagua (SEQ ID NO: 1641), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CGGgugauuu (SEQ ID NO: 1644), CGGgugccuu (SEQ ID NO: 1645), CGGgugggag (SEQ ID NO: 1646), CGGgugggug (SEQ ID NO: 1647), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CGGguguguc (SEQ ID NO: 1649), CGGgugugug (SEQ ID NO: 1650), CGGguguguu (SEQ ID NO: 1651), CGGguucaag (SEQ ID NO: 1652), CGGguucaug (SEQ ID NO: 1653), CGGguuugcu (SEQ ID NO: 1654), CGUguagggu (SEQ ID NO: 1655), CGUguaugca (SEQ ID NO: 1656), CGUguaugua (SEQ ID NO: 1657), CGUgucugua (SEQ ID NO: 1658), CGUgugagug (SEQ ID NO: 1659), CGUguuuucu (SEQ ID NO: 1660), CUAguaaaug (SEQ ID NO: 1661), CUAguaagcg (SEQ ID NO: 1662), CUAguaagcu (SEQ ID NO: 1663), CUAguaagua (SEQ ID NO: 1664), CUAguaaguc (SEQ ID NO: 1665), CUAguaagug (SEQ ID NO: 1666), CUAguaaguu (SEQ ID NO: 1667), CUAguaauuu (SEQ ID NO: 1668), CUAguaggua (SEQ ID NO: 1669), CUAguagguu (SEQ ID NO: 1670), CUAguaugua (SEQ ID NO: 1671), CUAguauguu (SEQ ID NO: 1672), CUAgugagua (SEQ ID NO: 1673), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CUCguaagug (SEQ ID NO: 1675), CUCguaaguu (SEQ ID NO: 1676), CUCguaucug (SEQ ID NO: 1677), CUCgucugug (SEQ ID NO: 1678), CUCgugaaua (SEQ ID NO: 1679), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), CUCgugauua (SEQ ID NO: 1681), CUGguaaaaa (SEQ ID NO: 1682), CUGguaaaau (SEQ ID NO: 1683), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUGguaaacg (SEQ ID NO: 1685), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), CUGguaaaua (SEQ ID NO: 1687), CUGguaaauc (SEQ ID NO: 1688), CUGguaaaug (SEQ ID NO: 1689), CUGguaaauu (SEQ ID NO: 1690), CUGguaacac (SEQ ID NO: 1691), CUGguaacag (SEQ ID NO: 1692), CUGguaaccc (SEQ ID NO: 1693), CUGguaaccg (SEQ ID NO: 1694), CUGguaacug (SEQ ID NO: 1695), CUGguaacuu (SEQ ID NO: 1696), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698), CUGguaagau (SEQ ID NO: 1699), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), CUGguaaggc (SEQ ID NO: 1704), CUGguaaggg (SEQ ID NO: 1705), CUGguaaggu (SEQ ID NO: 1706), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), CUGguaagug (SEQ ID NO: 1708), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), CUGguaaugc (SEQ ID NO: 1711), CUGguaauuc (SEQ ID NO: 1712), CUGguaauuu (SEQ ID NO: 1713), CUGguacaac (SEQ ID NO: 1714), CUGguacaau (SEQ ID NO: 1715), CUGguacaga (SEQ ID NO: 1716), CUGguacaua (SEQ ID NO: 1717), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), CUGguaccau (SEQ ID NO: 1719), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CUGguacuuu (SEQ ID NO: 1723), CUGguagaga (SEQ ID NO: 1724), CUGguagaua (SEQ ID NO: 1725), CUGguagcgu

(SEQ ID NO: 1726), CUGguaggau (SEQ ID NO: 1727), CUGguaggca (SEQ ID NO: 1728), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), CUGguaucaa (SEQ ID NO: 1732), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), CUGguauggu (SEQ ID NO: 1735), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), CUGguauuga (SEQ ID NO: 1739), CUGguauuuc (SEQ ID NO: 1740), CUGguauuuu (SEQ ID NO: 1741), CUGgucaaca (SEQ ID NO: 1742), CUGgucagag (SEQ ID NO: 1743), CUGgucccgc (SEQ ID NO: 1744), CUGgucggua (SEQ ID NO: 1745), CUGgucuggg (SEQ ID NO: 1746), CUGgugaagu (SEQ ID NO: 1747), CUGgugaaua (SEQ ID NO: 1748), CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CUGgugacua (SEQ ID NO: 1750), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), CUGgugaggu (SEQ ID NO: 1758), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CUGgugauua (SEQ ID NO: 1763), CUGgugauuu (SEQ ID NO: 1764), CUGgugcaga (SEQ ID NO: 1765), CUGgugcgcu (SEQ ID NO: 1766), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CUGgugcuga (SEQ ID NO: 1768), CUGgugggag (SEQ ID NO: 1769), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), CUGgugggua (SEQ ID NO: 1771), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), CUGguggguu (SEQ ID NO: 1774), CUGgugugaa (SEQ ID NO: 1775), CUGgugugca (SEQ ID NO: 1776), CUGgugugcu (SEQ ID NO: 1777), CUGguguggu (SEQ ID NO: 1778), CUGgugugug (SEQ ID NO: 1779), CUGguguguu (SEQ ID NO: 1780), CUGguuagcu (SEQ ID NO: 1781), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), CUGguuggcu (SEQ ID NO: 1784), CUGguuguuu (SEQ ID NO: 1785), CUGguuugua (SEQ ID NO: 1786), CUGguuuguc (SEQ ID NO: 1787), CUGguuugug (SEQ ID NO: 1788), CUUguaaaug (SEQ ID NO: 1789), CUUguaagcu (SEQ ID NO: 1790), CUUguaagga (SEQ ID NO: 1791), CUUguaaggc (SEQ ID NO: 1792), CUUguaagua (SEQ ID NO: 1793), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), CUUguacguc (SEQ ID NO: 1796), CUUguacgug (SEQ ID NO: 1797), CUUguaggua (SEQ ID NO: 1798), CUUguagugc (SEQ ID NO: 1799), CUUguauagg (SEQ ID NO: 1800), CUUgucagua (SEQ ID NO: 1801), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUUgugaguc (SEQ ID NO: 1803), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), CUUguggguu (SEQ ID NO: 1805), CUUgugugua (SEQ ID NO: 1806), CUUguuagug (SEQ ID NO: 1807), CUUguuugag (SEQ ID NO: 1808), GAAguaaaac (SEQ ID NO: 1809), GAAguaaagc (SEQ ID NO: 1810), GAAguaaagu (SEQ ID NO: 1811), GAAguaaaua (SEQ ID NO: 1812), GAAguaaauu (SEQ ID NO: 1813), GAAguaagaa (SEQ ID NO: 1814), GAAguaagcc (SEQ ID NO: 1815), GAAguaagcu (SEQ ID NO: 1816),

GAAguaagga (SEQ ID NO: 1817), GAAguaagua (SEQ ID NO: 1818), GAAguaagug (SEQ ID NO: 1819), GAAguaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaauau (SEQ ID NO: 1821), GAAguaaugc (SEQ ID NO: 1822), GAAguaauua (SEQ ID NO: 1823), GAAguaauuu (SEQ ID NO: 1824), GAAguaccau (SEQ ID NO: 1825), GAAguacgua (SEQ ID NO: 1826), GAAguacguc (SEQ ID NO: 1827), GAAguaggca (SEQ ID NO: 1828), GAAguagguc (SEQ ID NO: 1829), GAAguauaaa (SEQ ID NO: 1830), GAAguaugcu (SEQ ID NO: 1831), GAAguaugug (SEQ ID NO: 1832), GAAguauguu (SEQ ID NO: 1833), GAAguauuaa (SEQ ID NO: 1834), GAAgucagug (SEQ ID NO: 1835), GAAgugagag (SEQ ID NO: 1836), GAAgugagcg (SEQ ID NO: 1837), GAAgugaggu (SEQ ID NO: 1838), GAAgugaguc (SEQ ID NO: 1839), GAAgugagug (SEQ ID NO: 1840), GAAgugaguu (SEQ ID NO: 1841), GAAgugauaa (SEQ ID NO: 1842), GAAgugauuc (SEQ ID NO: 1843), GAAgugcgug (SEQ ID NO: 1844), GAAguguggg (SEQ ID NO: 1845), GAAgugugc (SEQ ID NO: 1846), GAAguuggug (SEQ ID NO: 1847), GACguaaagu (SEQ ID NO: 1848), GACguaagcu (SEQ ID NO: 1849), GACguaagua (SEQ ID NO: 1850), GACguaaugg (SEQ ID NO: 1851), GACguaugcc (SEQ ID NO: 1852), GACguauguu (SEQ ID NO: 1853), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), GACgugagug (SEQ ID NO: 1855), GAGgcaaaug (SEQ ID NO: 1856), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), GAGgcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGgcaagug (SEQ ID NO: 1859), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAGgcacgag (SEQ ID NO: 1861), GAGgcaggga (SEQ ID NO: 1862), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), GAGgcgaagg (SEQ ID NO: 1864), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GAGguaaaac (SEQ ID NO: 1866), GAGguaaaag (SEQ ID NO: 1867), GAGguaaaau (SEQ ID NO: 1868), GAGguaaacc (SEQ ID NO: 1869), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871), GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), GAGguaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGguaaauc (SEQ ID NO: 1874), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), GAGguaaauu (SEQ ID NO: 1876), GAGguaacaa (SEQ ID NO: 1877), GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), GAGguaacca (SEQ ID NO: 1879), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881), GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882), GAGguaagag (SEQ ID NO: 1883), GAGguaagau (SEQ ID NO: 1884), GAGguaagca (SEQ ID NO: 1885), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886), GAGguaagcg (SEQ ID NO: 1887), GAGguaagcu (SEQ ID NO: 1888), GAGguaagga (SEQ ID NO: 1889), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), GAGguaaggg (SEQ ID NO: 1891), GAGguaaggu (SEQ ID NO: 1892), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), GAGguaaguc (SEQ ID NO: 1894), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896), GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), GAGguaaucu (SEQ ID NO: 1899), GAGguaaugg (SEQ ID NO: 1900), GAGguaaugu (SEQ ID NO: 1901), GAGguaauug (SEQ ID NO: 1902), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), GAGguacaaa (SEQ ID NO: 1904), GAGguacaac (SEQ ID NO: 1905), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906), GAGguacagc (SEQ ID

NO: 1907), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), GAGguacaua (SEQ ID NO: 1909), GAGguacauu (SEQ ID NO: 1910), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911), GAGguaccga (SEQ ID NO: 1912), GAGguaccug (SEQ ID NO: 1913), GAGguaccuu (SEQ ID NO: 1914), GAGguacuag (SEQ ID NO: 1915), GAGguacuau (SEQ ID NO: 1916), GAGguacucc (SEQ ID NO: 1917), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), GAGguacugg (SEQ ID NO: 1919), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921), GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922), GAGguagaag (SEQ ID NO: 1923), GAGguagaga (SEQ ID NO: 1924), GAGguagagg (SEQ ID NO: 1925), GAGguagagu (SEQ ID NO: 1926), GAGguagauc (SEQ ID NO: 1927), GAGguagcua (SEQ ID NO: 1928), GAGguagcug (SEQ ID NO: 1929), GAGguaggaa (SEQ ID NO: 1930), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931), GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaggga (SEQ ID NO: 1934), GAGguagggc (SEQ ID NO: 1935), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936), GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), GAGguaggug (SEQ ID NO: 1938), GAGguagguu (SEQ ID NO: 1939), GAGguaguaa (SEQ ID NO: 1940), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), GAGguaguau (SEQ ID NO: 1942), GAGguagucu (SEQ ID NO: 1943), GAGguagugc (SEQ ID NO: 1944), GAGguagugg (SEQ ID NO: 1945), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946), GAGguaguug (SEQ ID NO: 1947), GAGguauaag (SEQ ID NO: 1948), GAGguauacu (SEQ ID NO: 1949), GAGguauagc (SEQ ID NO: 1950), GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951), GAGguauauu (SEQ ID NO: 1952), GAGguaucau (SEQ ID NO: 1953), GAGguaucug (SEQ ID NO: 1954), GAGguaucuu (SEQ ID NO: 1955), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956), GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), GAGguaugag (SEQ ID NO: 1958), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), GAGguaugcu (SEQ ID NO: 1961), GAGguaugga (SEQ ID NO: 1962), GAGguauggg (SEQ ID NO: 1963), GAGguauggu (SEQ ID NO: 1964), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), GAGguauguc (SEQ ID NO: 1966), GAGguaugug (SEQ ID NO: 1967), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), GAGguauucc (SEQ ID NO: 1969), GAGguauuga (SEQ ID NO: 1970), GAGguauugu (SEQ ID NO: 1971), GAGguauuua (SEQ ID NO: 1972), GAGguauuuc (SEQ ID NO: 1973), GAGguauuug (SEQ ID NO: 1974), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1975), GAGgucaaca (SEQ ID NO: 1976), GAGgucaagg (SEQ ID NO: 1977), GAGgucaaug (SEQ ID NO: 1978), GAGgucacug (SEQ ID NO: 1979), GAGgucagaa (SEQ ID NO: 1980), GAGgucagag (SEQ ID NO: 1981), GAGgucagcu (SEQ ID NO: 1982), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GAGgucaggc (SEQ ID NO: 1984), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), GAGgucaggu (SEQ ID NO: 1986), GAGgucagua (SEQ ID NO: 1987), GAGgucauau (SEQ ID NO: 1988), GAGgucaugu (SEQ ID NO: 1989), GAGgucauuu (SEQ ID NO: 1990), GAGguccaua (SEQ ID NO: 1991), GAGguccauc (SEQ ID NO: 1992), GAGguccggg (SEQ ID NO: 1993), GAGguccggu (SEQ ID NO: 1994), GAGguccuug (SEQ ID NO: 1995), GAGgucgggg (SEQ ID NO: 1996), GAGgucucgu (SEQ ID NO: 1997), GAGgucugag

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

GAGguuagug (SEQ ID NO: 2089), GAGguuaguu (SEQ ID NO: 2090), GAGguuaugu (SEQ ID NO: 2091), GAGguuauuc (SEQ ID NO: 2092), GAGguucaaa (SEQ ID NO: 2093), GAGguucaua (SEQ ID NO: 2094), GAGguucuga (SEQ ID NO: 2095), GAGguugaag (SEQ ID NO: 2096), GAGguugcag (SEQ ID NO: 2097), GAGguugcug (SEQ ID NO: 2098), GAGguuggaa (SEQ ID NO: 2099), GAGguuggag (SEQ ID NO: 2100), GAGguuggau (SEQ ID NO: 2101), GAGguuggua (SEQ ID NO: 2102), GAGguugguc (SEQ ID NO: 2103), GAGguugguu (SEQ ID NO: 2104), GAGguuguag (SEQ ID NO: 2105), GAGguuucug (SEQ ID NO: 2106), GAGguuugag (SEQ ID NO: 2107), GAGguuugga (SEQ ID NO: 2108), GAGguuuggg (SEQ ID NO: 2109), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), GAGguuuuca (SEQ ID NO: 2112), GAGguuuuga (SEQ ID NO: 2113), GAGguuuugg (SEQ ID NO: 2114), GAGguuuuua (SEQ ID NO: 2115), GAGguuuuuc (SEQ ID NO: 2116), GAUguaaaau (SEQ ID NO: 2117), GAUguaagca (SEQ ID NO: 2118), GAUguaagcc (SEQ ID NO: 2119), GAUguaaggu (SEQ ID NO: 2120), GAUguaagua (SEQ ID NO: 2121), GAUguaagug (SEQ ID NO: 2122), GAUguaaguu (SEQ ID NO: 2123), GAUguacauc (SEQ ID NO: 2124), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GAUguauggc (SEQ ID NO: 2126), GAUguaugua (SEQ ID NO: 2127), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), GAUgucagug (SEQ ID NO: 2129), GAUgugagag (SEQ ID NO: 2130), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131), GAUgugagcu (SEQ ID NO: 2132), GAUgugagga (SEQ ID NO: 2133), GAUgugaguc (SEQ ID NO: 2134), GAUgugagug (SEQ ID NO: 2135), GAUgugaguu (SEQ ID NO: 2136), GAUgugggua (SEQ ID NO: 2137), GAUgugggug (SEQ ID NO: 2138), GAUguguguu (SEQ ID NO: 2139), GAUguuagcu (SEQ ID NO: 2140), GAUguucagu (SEQ ID NO: 2141), GAUguucgug (SEQ ID NO: 2142), GAUguuuguu (SEQ ID NO: 2143), GCAguaaagg (SEQ ID NO: 2144), GCAguaagaa (SEQ ID NO: 2145), GCAguaagga (SEQ ID NO: 2146), GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), GCAguaaguc (SEQ ID NO: 2148), GCAguaaguu (SEQ ID NO: 2149), GCAguagaug (SEQ ID NO: 2150), GCAguaggua (SEQ ID NO: 2151), GCAguaugug (SEQ ID NO: 2152), GCAguauguu (SEQ ID NO: 2153), GCAgucagua (SEQ ID NO: 2154), GCAgucagug (SEQ ID NO: 2155), GCAguccggu (SEQ ID NO: 2156), GCAgugacuu (SEQ ID NO: 2157), GCAgugagcc (SEQ ID NO: 2158), GCAgugagcg (SEQ ID NO: 2159), GCAgugagcu (SEQ ID NO: 2160), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161), GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GCAgugaguu (SEQ ID NO: 2163), GCAgugggua (SEQ ID NO: 2164), GCAguuaagu (SEQ ID NO: 2165), GCAguugagu (SEQ ID NO: 2166), GCCguaaguc (SEQ ID NO: 2167), GCCgugagua (SEQ ID NO: 2168), GCGguaaagc (SEQ ID NO: 2169), GCGguaaaua (SEQ ID NO: 2170), GCGguaagcu (SEQ ID NO: 2171), GCGguaaggg (SEQ ID NO: 2172), GCGguaagug (SEQ ID NO: 2173), GCGguaauca (SEQ ID NO: 2174), GCGguacgua (SEQ ID NO: 2175), GCGguacuug (SEQ ID NO: 2176), GCGguagggu (SEQ ID NO: 2177), GCGguagugu (SEQ ID NO: 2178), GCGgugagca (SEQ ID

NO: 2179), GCGgugagcu (SEQ ID NO: 2180), GCGgugaguu (SEQ ID NO: 2181), GCGguggcuc (SEQ ID NO: 2182), GCGgugugca (SEQ ID NO: 2183), GCGgugugguu (SEQ ID NO: 2184), GCGguuaagu (SEQ ID NO: 2185), GCGguuugca (SEQ ID NO: 2186), GCUgcuguaa (SEQ ID NO: 2187), GCUguaaaua (SEQ ID NO: 2188), GCUguaagac (SEQ ID NO: 2189), GCUguaagag (SEQ ID NO: 2190), GCUguaagca (SEQ ID NO: 2191), GCUguaagga (SEQ ID NO: 2192), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GCUguaaguc (SEQ ID NO: 2194), GCUguaagug (SEQ ID NO: 2195), GCUguaaguu (SEQ ID NO: 2196), GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197), GCUguauggu (SEQ ID NO: 2198), GCUgucagug (SEQ ID NO: 2199), GCUguccuug (SEQ ID NO: 2200), GCUgugagaa (SEQ ID NO: 2201), GCUgugagcc (SEQ ID NO: 2202), GCUgugagga (SEQ ID NO: 2203), GCUgugagua (SEQ ID NO: 2204), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), GCUgugagug (SEQ ID NO: 2206), GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), GCUgugggguu (SEQ ID NO: 2208), GGAguaagag (SEQ ID NO: 2209), GGAguaagca (SEQ ID NO: 2210), GGAguaagcc (SEQ ID NO: 2211), GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), GGAguaagga (SEQ ID NO: 2213), GGAguaagug (SEQ ID NO: 2214), GGAguaaguu (SEQ ID NO: 2215), GGAguaauuu (SEQ ID NO: 2216), GGAguacugu (SEQ ID NO: 2217), GGAguaggaa (SEQ ID NO: 2218), GGAguaggua (SEQ ID NO: 2219), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GGAguaguau (SEQ ID NO: 2221), GGAguaugac (SEQ ID NO: 2222), GGAguauggu (SEQ ID NO: 2223), GGAgucaagu (SEQ ID NO: 2224), GGAgugaggg (SEQ ID NO: 2225), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226), GGAgugaguc (SEQ ID NO: 2227), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), GGAgugaguu (SEQ ID NO: 2229), GGAgugcuuu (SEQ ID NO: 2230), GGAgugggca (SEQ ID NO: 2231), GGAgugggug (SEQ ID NO: 2232), GGAguuaagg (SEQ ID NO: 2233), GGAguugaga (SEQ ID NO: 2234), GGCguaagcc (SEQ ID NO: 2235), GGCguaggua (SEQ ID NO: 2236), GGCguaggug (SEQ ID NO: 2237), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), GGCgugaguc (SEQ ID NO: 2239), GGGguaaaca (SEQ ID NO: 2240), GGGguaaacc (SEQ ID NO: 2241), GGGguaaacu (SEQ ID NO: 2242), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GGGguaagag (SEQ ID NO: 2244), GGGguaagau (SEQ ID NO: 2245), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246), GGGguaagcc (SEQ ID NO: 2247), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), GGGguaagga (SEQ ID NO: 2249), GGGguaaggg (SEQ ID NO: 2250), GGGguaagua (SEQ ID NO: 2251), GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), GGGguagaca (SEQ ID NO: 2254), GGGguaggag (SEQ ID NO: 2255), GGGguaggcc (SEQ ID NO: 2256), GGGguaggga (SEQ ID NO: 2257), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GGGguaggug (SEQ ID NO: 2259), GGGguagguu (SEQ ID NO: 2260), GGGguagugc (SEQ ID NO: 2261), GGGguaucug (SEQ ID NO: 2262), GGGguaugac (SEQ ID NO: 2263), GGGguaugga (SEQ ID NO: 2264), GGGguaugua (SEQ ID NO: 2265), GGGguauguc (SEQ ID NO: 2266), GGGguaugug (SEQ ID NO: 2267), GGGguauguu (SEQ ID

NO: 2268), GGGgucagua (SEQ ID NO: 2269), GGGguccgug (SEQ ID NO: 2270), GGGgucggag (SEQ ID NO: 2271), GGGgucugug (SEQ ID NO: 2272), GGGgugaaca (SEQ ID NO: 2273), GGGgugaaga (SEQ ID NO: 2274), GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), GGGgugagau (SEQ ID NO: 2276), GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), GGGgugagcg (SEQ ID NO: 2278), GGGgugagcu (SEQ ID NO: 2279), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281), GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), GGGgugagug (SEQ ID NO: 2284), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), GGGgugcgua (SEQ ID NO: 2286), GGGguggggu (SEQ ID NO: 2287), GGGgugggua (SEQ ID NO: 2288), GGGgugggug (SEQ ID NO: 2289), GGGguggguu (SEQ ID NO: 2290), GGGgugugcg (SEQ ID NO: 2291), GGGgugugua (SEQ ID NO: 2292), GGGguguguc (SEQ ID NO: 2293), GGGgugugug (SEQ ID NO: 2294), GGGguuacag (SEQ ID NO: 2295), GGGguuggac (SEQ ID NO: 2296), GGGguuggga (SEQ ID NO: 2297), GGGguuugcc (SEQ ID NO: 2298), GGGguuugua (SEQ ID NO: 2299), GGUguaagaa (SEQ ID NO: 2300), GGUguaagau (SEQ ID NO: 2301), GGUguaagca (SEQ ID NO: 2302), GGUguaagcc (SEQ ID NO: 2303), GGUguaagcg (SEQ ID NO: 2304), GGUguaaguc (SEQ ID NO: 2305), GGUguaagug (SEQ ID NO: 2306), GGUguagguc (SEQ ID NO: 2307), GGUguaggug (SEQ ID NO: 2308), GGUguagguu (SEQ ID NO: 2309), GGUguccgua (SEQ ID NO: 2310), GGUgugagag (SEQ ID NO: 2311), GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), GGUgugagua (SEQ ID NO: 2314), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), GGUgugcuuc (SEQ ID NO: 2316), GGUguggcug (SEQ ID NO: 2317), GGUgugguga (SEQ ID NO: 2318), GGUgugucug (SEQ ID NO: 2319), GGUguugaaa (SEQ ID NO: 2320), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321), GUAguaagau (SEQ ID NO: 2322), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), GUAguaagug (SEQ ID NO: 2324), GUAguagcuu (SEQ ID NO: 2325), GUAguaggua (SEQ ID NO: 2326), GUAgucagua (SEQ ID NO: 2327), GUAgugagua (SEQ ID NO: 2328), GUAguggugg (SEQ ID NO: 2329), GUAguuaagu (SEQ ID NO: 2330), GUAguuucug (SEQ ID NO: 2331), GUCguaagug (SEQ ID NO: 2332), GUCgugagug (SEQ ID NO: 2333), GUCgugaguu (SEQ ID NO: 2334), GUGgcaagua (SEQ ID NO: 2335), GUGgcuugua (SEQ ID NO: 2336), GUGguaaaau (SEQ ID NO: 2337), GUGguaaaga (SEQ ID NO: 2338), GUGguaaauu (SEQ ID NO: 2339), GUGguaacau (SEQ ID NO: 2340), GUGguaacua (SEQ ID NO: 2341), GUGguaagaa (SEQ ID NO: 2342), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), GUGguaagag (SEQ ID NO: 2344), GUGguaagau (SEQ ID NO: 2345), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346), GUGguaagcg (SEQ ID NO: 2347), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), GUGguaagga (SEQ ID NO: 2349), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), GUGguaagua (SEQ ID NO: 2351), GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), GUGguaaguu (SEQ ID NO: 2354), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356), GUGguaauuu (SEQ ID NO: 2357), GUGguacaug

(SEQ ID NO: 2358), GUGguacgau (SEQ ID NO: 2359), GUGguacuau (SEQ ID NO: 2360), GUGguacuug (SEQ ID NO: 2361), GUGguagaua (SEQ ID NO: 2362), GUGguagcgc (SEQ ID NO: 2363), GUGguaggga (SEQ ID NO: 2364), GUGguagguc (SEQ ID NO: 2365), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), GUGguagguu (SEQ ID NO: 2367), GUGguauaaa (SEQ ID NO: 2368), GUGguaucuc (SEQ ID NO: 2369), GUGguaugaa (SEQ ID NO: 2370), GUGguaugau (SEQ ID NO: 2371), GUGguaugca (SEQ ID NO: 2372), GUGguaugua (SEQ ID NO: 2373), GUGguauguu (SEQ ID NO: 2374), GUGguccgug (SEQ ID NO: 2375), GUGgucuggc (SEQ ID NO: 2376), GUGgugaaac (SEQ ID NO: 2377), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), GUGgugagau (SEQ ID NO: 2379), GUGgugagca (SEQ ID NO: 2380), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381), GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), GUGgugaggc (SEQ ID NO: 2383), GUGgugagug (SEQ ID NO: 2384), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), GUGgugauua (SEQ ID NO: 2386), GUGgugauuc (SEQ ID NO: 2387), GUGgugcgau (SEQ ID NO: 2388), GUGgugcuua (SEQ ID NO: 2389), GUGgugggaa (SEQ ID NO: 2390), GUGgugggua (SEQ ID NO: 2391), GUGguggguc (SEQ ID NO: 2392), GUGguguccg (SEQ ID NO: 2393), GUGguuagca (SEQ ID NO: 2394), GUGguuaggu (SEQ ID NO: 2395), GUGguuagug (SEQ ID NO: 2396), GUGguuugca (SEQ ID NO: 2397), GUGguuugua (SEQ ID NO: 2398), GUUguaaggu (SEQ ID NO: 2399), GUUguaagua (SEQ ID NO: 2400), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401), GUUguaaguu (SEQ ID NO: 2402), GUUguaccac (SEQ ID NO: 2403), GUUguagcgu (SEQ ID NO: 2404), GUUguaugug (SEQ ID NO: 2405), GUUguauguu (SEQ ID NO: 2406), GUUgucugug (SEQ ID NO: 2407), GUUgugagcu (SEQ ID NO: 2408), GUUgugagug (SEQ ID NO: 2409), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), GUUgugggua (SEQ ID NO: 2411), GUUguggguu (SEQ ID NO: 2412), UAAguaaaug (SEQ ID NO: 2413), UAAguaacua (SEQ ID NO: 2414), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), UAAguaagag (SEQ ID NO: 2416), UAAguaagau (SEQ ID NO: 2417), UAAguaagca (SEQ ID NO: 2418), UAAguaagcu (SEQ ID NO: 2419), UAAguaagga (SEQ ID NO: 2420), UAAguaaggu (SEQ ID NO: 2421), UAAguaagua (SEQ ID NO: 2422), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UAAguaagug (SEQ ID NO: 2424), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UAAguaauaa (SEQ ID NO: 2426), UAAguacuag (SEQ ID NO: 2427), UAAguaguuu (SEQ ID NO: 2428), UAAguauaaa (SEQ ID NO: 2429), UAAguauaca (SEQ ID NO: 2430), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431), UAAguauuau (SEQ ID NO: 2432), UAAguauuuu (SEQ ID NO: 2433), UAAgucuuuu (SEQ ID NO: 2434), UAAgugagac (SEQ ID NO: 2435), UAAgugagga (SEQ ID NO: 2436), UAAgugaggg (SEQ ID NO: 2437), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), UAAgugaguc (SEQ ID NO: 2439), UAAgugagug (SEQ ID NO: 2440), UAAgugaguu (SEQ ID NO: 2441), UAAgugaucc (SEQ ID NO: 2442), UAAgugauuc (SEQ ID NO: 2443), UAAgugcgug (SEQ ID NO: 2444), UAAguuaagu (SEQ ID NO: 2445), UAAguuccag (SEQ ID NO: 2446), UAAguucuuu (SEQ ID NO: 2447), UAAguuguaa (SEQ ID NO: 2448),

UAAguuguau (SEQ ID NO: 2449), UAAguuuguu (SEQ ID NO: 2450), UACguaacug (SEQ ID NO: 2451), UACguaagaa (SEQ ID NO: 2452), UACguaagau (SEQ ID NO: 2453), UACguaagua (SEQ ID NO: 2454), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), UACguauccu (SEQ ID NO: 2456), UACgucuggc (SEQ ID NO: 2457), UACgugacca (SEQ ID NO: 2458), UAGgcaagac (SEQ ID NO: 2459), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAGgcagguc (SEQ ID NO: 2461), UAGgcgugug (SEQ ID NO: 2462), UAGguaaaaa (SEQ ID NO: 2463), UAGguaaaac (SEQ ID NO: 2464), UAGguaaaag (SEQ ID NO: 2465), UAGguaaaau (SEQ ID NO: 2466), UAGguaaaca (SEQ ID NO: 2467), UAGguaaaga (SEQ ID NO: 2468), UAGguaaaua (SEQ ID NO: 2469), UAGguaaauc (SEQ ID NO: 2470), UAGguaaaug (SEQ ID NO: 2471), UAGguaaauu (SEQ ID NO: 2472), UAGguaacac (SEQ ID NO: 2473), UAGguaacag (SEQ ID NO: 2474), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), UAGguaacca (SEQ ID NO: 2476), UAGguaacgg (SEQ ID NO: 2477), UAGguaacua (SEQ ID NO: 2478), UAGguaacuc (SEQ ID NO: 2479), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), UAGguaacuu (SEQ ID NO: 2481), UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGguaagau (SEQ ID NO: 2484), UAGguaagca (SEQ ID NO: 2485), UAGguaagcc (SEQ ID NO: 2486), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), UAGguaaggc (SEQ ID NO: 2489), UAGguaaggg (SEQ ID NO: 2490), UAGguaagua (SEQ ID NO: 2491), UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493), UAGguaaguu (SEQ ID NO: 2494), UAGguaauag (SEQ ID NO: 2495), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496), UAGguaaucu (SEQ ID NO: 2497), UAGguaauga (SEQ ID NO: 2498), UAGguaaugg (SEQ ID NO: 2499), UAGguaaugu (SEQ ID NO: 2500), UAGguaauua (SEQ ID NO: 2501), UAGguaauuc (SEQ ID NO: 2502), UAGguaauuu (SEQ ID NO: 2503), UAGguacagc (SEQ ID NO: 2504), UAGguacagu (SEQ ID NO: 2505), UAGguacauu (SEQ ID NO: 2506), UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), UAGguaccua (SEQ ID NO: 2508), UAGguaccuu (SEQ ID NO: 2509), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511), UAGguacguu (SEQ ID NO: 2512), UAGguacuau (SEQ ID NO: 2513), UAGguacuga (SEQ ID NO: 2514), UAGguacugg (SEQ ID NO: 2515), UAGguacuuc (SEQ ID NO: 2516), UAGguacuuu (SEQ ID NO: 2517), UAGguagcgg (SEQ ID NO: 2518), UAGguaggaa (SEQ ID NO: 2519), UAGguaggac (SEQ ID NO: 2520), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521), UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UAGguaggua (SEQ ID NO: 2524), UAGguagguc (SEQ ID NO: 2525), UAGguaggug (SEQ ID NO: 2526), UAGguagguu (SEQ ID NO: 2527), UAGguaguaa (SEQ ID NO: 2528), UAGguagucu (SEQ ID NO: 2529), UAGguagugg (SEQ ID NO: 2530), UAGguagugu (SEQ ID NO: 2531), UAGguaguuu (SEQ ID NO: 2532), UAGguauaaa (SEQ ID NO: 2533), UAGguauaac (SEQ ID NO: 2534), UAGguauaag (SEQ ID NO: 2535), UAGguauaau (SEQ ID NO: 2536), UAGguauaca (SEQ ID NO: 2537), UAGguauacu (SEQ ID NO: 2538), UAGguauaua (SEQ ID

NO: 2539), UAGguauauc (SEQ ID NO: 2540), UAGguauauu (SEQ ID NO: 2541), UAGguaucag (SEQ ID NO: 2542), UAGguaucua (SEQ ID NO: 2543), UAGguaucuc (SEQ ID NO: 2544), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546), UAGguaugca (SEQ ID NO: 2547), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGguauggc (SEQ ID NO: 2549), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), UAGguaugua (SEQ ID NO: 2551), UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguaugug (SEQ ID NO: 2553), UAGguauguu (SEQ ID NO: 2554), UAGguauuaa (SEQ ID NO: 2555), UAGguauuac (SEQ ID NO: 2556), UAGguauuau (SEQ ID NO: 2557), UAGguauuca (SEQ ID NO: 2558), UAGguauucc (SEQ ID NO: 2559), UAGguauucu (SEQ ID NO: 2560), UAGguauuga (SEQ ID NO: 2561), UAGguauuua (SEQ ID NO: 2562), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2564), UAGgucacuc (SEQ ID NO: 2565), UAGgucagcu (SEQ ID NO: 2566), UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), UAGgucagua (SEQ ID NO: 2568), UAGgucagug (SEQ ID NO: 2569), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), UAGgucaucu (SEQ ID NO: 2571), UAGgucauug (SEQ ID NO: 2572), UAGguccaau (SEQ ID NO: 2573), UAGguccugu (SEQ ID NO: 2574), UAGgucucaa (SEQ ID NO: 2575), UAGgucucgc (SEQ ID NO: 2576), UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), UAGgucuguc (SEQ ID NO: 2578), UAGgucugug (SEQ ID NO: 2579), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581), UAGgugaaug (SEQ ID NO: 2582), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), UAGgugacau (SEQ ID NO: 2584), UAGgugacca (SEQ ID NO: 2585), UAGgugacua (SEQ ID NO: 2586), UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), UAGgugagag (SEQ ID NO: 2589), UAGgugagau (SEQ ID NO: 2590), UAGgugagcc (SEQ ID NO: 2591), UAGgugagcu (SEQ ID NO: 2592), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), UAGgugaggc (SEQ ID NO: 2594), UAGgugaggu (SEQ ID NO: 2595), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596), UAGgugaguc (SEQ ID NO: 2597), UAGgugagug (SEQ ID NO: 2598), UAGgugauca (SEQ ID NO: 2599), UAGgugauuc (SEQ ID NO: 2600), UAGgugauuu (SEQ ID NO: 2601), UAGgugcaua (SEQ ID NO: 2602), UAGgugcauc (SEQ ID NO: 2603), UAGgugccgu (SEQ ID NO: 2604), UAGgugccug (SEQ ID NO: 2605), UAGgugcgca (SEQ ID NO: 2606), UAGgugcgua (SEQ ID NO: 2607), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), UAGgugcuga (SEQ ID NO: 2609), UAGguggaua (SEQ ID NO: 2610), UAGgugggaa (SEQ ID NO: 2611), UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616), UAGguggguu (SEQ ID NO: 2617), UAGguggugu (SEQ ID NO: 2618), UAGguguaaa (SEQ ID NO: 2619), UAGgugugaa (SEQ ID NO: 2620), UAGgugugag (SEQ ID NO: 2621), UAGgugugca (SEQ ID NO: 2622), UAGgugugcc (SEQ ID NO: 2623), UAGgugugcg (SEQ ID NO: 2624), UAGguguggu (SEQ ID NO: 2625), UAGgugugua (SEQ ID NO: 2626), UAGgugugug (SEQ ID NO: 2627), UAGguguugg (SEQ ID NO: 2628), UAGguuaagc (SEQ ID NO: 2629), UAGguuagac

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

UCGguacucc (SEQ ID NO: 2721), UCGguagacc (SEQ ID NO: 2722), UCGguagguu (SEQ ID NO: 2723), UCGguaguaa (SEQ ID NO: 2724), UCGguaugug (SEQ ID NO: 2725), UCGguauguu (SEQ ID NO: 2726), UCGguauuga (SEQ ID NO: 2727), UCGgucagua (SEQ ID NO: 2728), UCGgucuuag (SEQ ID NO: 2729), UCGgugaagu (SEQ ID NO: 2730), UCGgugagaa (SEQ ID NO: 2731), UCGgugagca (SEQ ID NO: 2732), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UCGgugagua (SEQ ID NO: 2734), UCGgugcgcu (SEQ ID NO: 2735), UCGgugcuuu (SEQ ID NO: 2736), UCGgugguuu (SEQ ID NO: 2737), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), UCUguaaaag (SEQ ID NO: 2739), UCUguaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCUguaagau (SEQ ID NO: 2741), UCUguaagca (SEQ ID NO: 2742), UCUguaagcu (SEQ ID NO: 2743), UCUguaagua (SEQ ID NO: 2744), UCUguaaguc (SEQ ID NO: 2745), UCUguaagug (SEQ ID NO: 2746), UCUguaaguu (SEQ ID NO: 2747), UCUguaauaa (SEQ ID NO: 2748), UCUguaauga (SEQ ID NO: 2749), UCUguaaugu (SEQ ID NO: 2750), UCUguaggua (SEQ ID NO: 2751), UCUguagguu (SEQ ID NO: 2752), UCUguauaua (SEQ ID NO: 2753), UCUguaugac (SEQ ID NO: 2754), UCUguaugua (SEQ ID NO: 2755), UCUguccucg (SEQ ID NO: 2756), UCUgugagag (SEQ ID NO: 2757), UCUgugagcu (SEQ ID NO: 2758), UCUgugagga (SEQ ID NO: 2759), UCUgugagua (SEQ ID NO: 2760), UCUgugaguc (SEQ ID NO: 2761), UCUgugagug (SEQ ID NO: 2762), UCUgugaguu (SEQ ID NO: 2763), UCUgugcgua (SEQ ID NO: 2764), UCUgugugag (SEQ ID NO: 2765), UGAguaacuu (SEQ ID NO: 2766), UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), UGAguaagca (SEQ ID NO: 2768), UGAguaagcu (SEQ ID NO: 2769), UGAguaaggc (SEQ ID NO: 2770), UGAguaaggu (SEQ ID NO: 2771), UGAguaagua (SEQ ID NO: 2772), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), UGAguaagug (SEQ ID NO: 2774), UGAguaaguu (SEQ ID NO: 2775), UGAguaaucc (SEQ ID NO: 2776), UGAguaauua (SEQ ID NO: 2777), UGAguacagu (SEQ ID NO: 2778), UGAguacgua (SEQ ID NO: 2779), UGAguacguu (SEQ ID NO: 2780), UGAguacugu (SEQ ID NO: 2781), UGAguagcug (SEQ ID NO: 2782), UGAguaggua (SEQ ID NO: 2783), UGAguauaaa (SEQ ID NO: 2784), UGAguaugcu (SEQ ID NO: 2785), UGAguaugga (SEQ ID NO: 2786), UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), UGAguauguc (SEQ ID NO: 2788), UGAguauguu (SEQ ID NO: 2789), UGAgucagag (SEQ ID NO: 2790), UGAgucuacg (SEQ ID NO: 2791), UGAgugaaua (SEQ ID NO: 2792), UGAgugaauu (SEQ ID NO: 2793), UGAgugagaa (SEQ ID NO: 2794), UGAgugagau (SEQ ID NO: 2795), UGAgugagca (SEQ ID NO: 2796), UGAgugagcc (SEQ ID NO: 2797), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), UGAgugagua (SEQ ID NO: 2799), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801), UGAgugggaa (SEQ ID NO: 2802), UGAguuaaga (SEQ ID NO: 2803), UGAguuaaug (SEQ ID NO: 2804), UGAguuacgg (SEQ ID NO: 2805), UGAguuaggu (SEQ ID NO: 2806), UGAguucuau (SEQ ID NO: 2807), UGAguugguu (SEQ ID NO: 2808), UGAguuguag (SEQ ID NO: 2809), UGAguuuauc (SEQ ID NO: 2810), UGCguaaguc (SEQ ID

NO: 2811), UGCguaagug (SEQ ID NO: 2812), UGCguacggc (SEQ ID NO: 2813), UGCguacggg (SEQ ID NO: 2814), UGCguaugua (SEQ ID NO: 2815), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816), UGGgcaagug (SEQ ID NO: 2817), UGGgcacauc (SEQ ID NO: 2818), UGGgccacgu (SEQ ID NO: 2819), UGGgccccgg (SEQ ID NO: 2820), UGGguaaaau (SEQ ID NO: 2821), UGGguaaagc (SEQ ID NO: 2822), UGGguaaagg (SEQ ID NO: 2823), UGGguaaagu (SEQ ID NO: 2824), UGGguaaaua (SEQ ID NO: 2825), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826), UGGguaaauu (SEQ ID NO: 2827), UGGguaacag (SEQ ID NO: 2828), UGGguaacau (SEQ ID NO: 2829), UGGguaacua (SEQ ID NO: 2830), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831), UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGGguaagac (SEQ ID NO: 2833), UGGguaagag (SEQ ID NO: 2834), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), UGGguaagca (SEQ ID NO: 2836), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837), UGGguaagcu (SEQ ID NO: 2838), UGGguaaggg (SEQ ID NO: 2839), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841), UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), UGGguaaguu (SEQ ID NO: 2844), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), UGGguaauua (SEQ ID NO: 2846), UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847), UGGguacaaa (SEQ ID NO: 2848), UGGguacagu (SEQ ID NO: 2849), UGGguacuac (SEQ ID NO: 2850), UGGguaggga (SEQ ID NO: 2851), UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), UGGguaggug (SEQ ID NO: 2853), UGGguagguu (SEQ ID NO: 2854), UGGguaguua (SEQ ID NO: 2855), UGGguauagu (SEQ ID NO: 2856), UGGguaugaa (SEQ ID NO: 2857), UGGguaugac (SEQ ID NO: 2858), UGGguaugag (SEQ ID NO: 2859), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), UGGguauguc (SEQ ID NO: 2861), UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), UGGguauuug (SEQ ID NO: 2864), UGGgucuuug (SEQ ID NO: 2865), UGGgugaccu (SEQ ID NO: 2866), UGGgugacua (SEQ ID NO: 2867), UGGgugagac (SEQ ID NO: 2868), UGGgugagag (SEQ ID NO: 2869), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), UGGgugagcc (SEQ ID NO: 2871), UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), UGGgugaggg (SEQ ID NO: 2874), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876), UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), UGGgugaguu (SEQ ID NO: 2878), UGGgugcgug (SEQ ID NO: 2879), UGGguggagg (SEQ ID NO: 2880), UGGguggcuu (SEQ ID NO: 2881), UGGgugggggg (SEQ ID NO: 2882), UGGgugggua (SEQ ID NO: 2883), UGGgugggguc (SEQ ID NO: 2884), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), UGGgugggguu (SEQ ID NO: 2886), UGGgugugga (SEQ ID NO: 2887), UGGgugugguc (SEQ ID NO: 2888), UGGgugugug (SEQ ID NO: 2889), UGGgugugguu (SEQ ID NO: 2890), UGGguguuua (SEQ ID NO: 2891), UGGguuaaug (SEQ ID NO: 2892), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), UGGguuagug (SEQ ID NO: 2894), UGGguuaguu (SEQ ID NO: 2895), UGGguucaag (SEQ ID NO: 2896), UGGguucgua (SEQ ID NO: 2897), UGGguuggug (SEQ ID NO: 2898), UGGguuuaag (SEQ ID NO: 2899), UGGguuugua (SEQ ID NO: 2900), UGUgcaagua (SEQ ID

NO: 2901), UGUguaaaua (SEQ ID NO: 2902), UGUguaagaa (SEQ ID NO: 2903), UGUguaagac (SEQ ID NO: 2904), UGUguaagag (SEQ ID NO: 2905), UGUguaaggu (SEQ ID NO: 2906), UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), UGUguaaguc (SEQ ID NO: 2908), UGUguaaguu (SEQ ID NO: 2909), UGUguacuuc (SEQ ID NO: 2910), UGUguaggcg (SEQ ID NO: 2911), UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UGUguaguua (SEQ ID NO: 2913), UGUguaugug (SEQ ID NO: 2914), UGUgucagua (SEQ ID NO: 2915), UGUgucugua (SEQ ID NO: 2916), UGUgucuguc (SEQ ID NO: 2917), UGUgugaccc (SEQ ID NO: 2918), UGUgugagau (SEQ ID NO: 2919), UGUgugagca (SEQ ID NO: 2920), UGUgugagcc (SEQ ID NO: 2921), UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), UGUgugaguc (SEQ ID NO: 2923), UGUgugagug (SEQ ID NO: 2924), UGUgugcgug (SEQ ID NO: 2925), UGUgugggug (SEQ ID NO: 2926), UGUguggguu (SEQ ID NO: 2927), UGUgugugag (SEQ ID NO: 2928), UGUguguucu (SEQ ID NO: 2929), UGUguuuaga (SEQ ID NO: 2930), UUAguaaaua (SEQ ID NO: 2931), UUAguaagaa (SEQ ID NO: 2932), UUAguaagua (SEQ ID NO: 2933), UUAguaagug (SEQ ID NO: 2934), UUAguaaguu (SEQ ID NO: 2935), UUAguaggug (SEQ ID NO: 2936), UUAgugagca (SEQ ID NO: 2937), UUAgugaguu (SEQ ID NO: 2938), UUAguuaagu (SEQ ID NO: 2939), UUCguaaguc (SEQ ID NO: 2940), UUCguaaguu (SEQ ID NO: 2941), UUCguaauua (SEQ ID NO: 2942), UUCgugagua (SEQ ID NO: 2943), UUCgugaguu (SEQ ID NO: 2944), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), UUGgccgagu (SEQ ID NO: 2946), UUGguaaaaa (SEQ ID NO: 2947), UUGguaaaau (SEQ ID NO: 2948), UUGguaaaga (SEQ ID NO: 2949), UUGguaaagg (SEQ ID NO: 2950), UUGguaaagu (SEQ ID NO: 2951), UUGguaaauc (SEQ ID NO: 2952), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), UUGguaaauu (SEQ ID NO: 2954), UUGguaacug (SEQ ID NO: 2955), UUGguaacuu (SEQ ID NO: 2956), UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), UUGguaagcu (SEQ ID NO: 2959), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961), UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), UUGguaagug (SEQ ID NO: 2963), UUGguaaguu (SEQ ID NO: 2964), UUGguaauac (SEQ ID NO: 2965), UUGguaauca (SEQ ID NO: 2966), UUGguaaugc (SEQ ID NO: 2967), UUGguaaugu (SEQ ID NO: 2968), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), UUGguacaua (SEQ ID NO: 2971), UUGguacgug (SEQ ID NO: 2972), UUGguagagg (SEQ ID NO: 2973), UUGguaggac (SEQ ID NO: 2974), UUGguaggcg (SEQ ID NO: 2975), UUGguaggcu (SEQ ID NO: 2976), UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), UUGguagguc (SEQ ID NO: 2979), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), UUGguauaaa (SEQ ID NO: 2981), UUGguauaca (SEQ ID NO: 2982), UUGguauauu (SEQ ID NO: 2983), UUGguaucua (SEQ ID NO: 2984), UUGguaucuc (SEQ ID NO: 2985), UUGguaugca (SEQ ID NO: 2986), UUGguaugua (SEQ ID NO: 2987), UUGguaugug (SEQ ID NO: 2988), UUGguauguu (SEQ ID NO: 2989), UUGguauugu (SEQ ID NO: 2990), UUGguauuua (SEQ ID NO: 2991), UUGguauuuu

(SEQ ID NO: 2992), UUGgucagaa (SEQ ID NO: 2993), UUGgucagua (SEQ ID NO: 2994), UUGgucucug (SEQ ID NO: 2995), UUGgucugca (SEQ ID NO: 2996), UUGgugaaaa (SEQ ID NO: 2997), UUGgugacug (SEQ ID NO: 2998), UUGgugagac (SEQ ID NO: 2999), UUGgugagau (SEQ ID NO: 3000), UUGgugagca (SEQ ID NO: 3001), UUGgugagga (SEQ ID NO: 3002), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UUGgugaguu (SEQ ID NO: 3007), UUGgugaugg (SEQ ID NO: 3008), UUGgugauua (SEQ ID NO: 3009), UUGgugauug (SEQ ID NO: 3010), UUGgugcaca (SEQ ID NO: 3011), UUGgugggaa (SEQ ID NO: 3012), UUGguggggc (SEQ ID NO: 3013), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), UUGguggguc (SEQ ID NO: 3015), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), UUGguggguu (SEQ ID NO: 3017), UUGguguggu (SEQ ID NO: 3018), UUGguguguc (SEQ ID NO: 3019), UUGgugugug (SEQ ID NO: 3020), UUGguguguu (SEQ ID NO: 3021), UUGguuaagu (SEQ ID NO: 3022), UUGguuagca (SEQ ID NO: 3023), UUGguuagug (SEQ ID NO: 3024), UUGguuaguu (SEQ ID NO: 3025), UUGguuggga (SEQ ID NO: 3026), UUGguugguu (SEQ ID NO: 3027), UUGguuugua (SEQ ID NO: 3028), UUGguuuguc (SEQ ID NO: 3029), UUUgcaagug (SEQ ID NO: 3030), UUUguaaaua (SEQ ID NO: 3031), UUUguaaaug (SEQ ID NO: 3032), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UUUguaagac (SEQ ID NO: 3034), UUUguaagag (SEQ ID NO: 3035), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), UUUguaaggu (SEQ ID NO: 3037), UUUguaagua (SEQ ID NO: 3038), UUUguaaguc (SEQ ID NO: 3039), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), UUUguaauuu (SEQ ID NO: 3042), UUUguacagg (SEQ ID NO: 3043), UUUguacgug (SEQ ID NO: 3044), UUUguacuag (SEQ ID NO: 3045), UUUguacugu (SEQ ID NO: 3046), UUUguagguu (SEQ ID NO: 3047), UUUguauccu (SEQ ID NO: 3048), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), UUUgugagca (SEQ ID NO: 3050), UUUgugagug (SEQ ID NO: 3051), UUUgugcguc (SEQ ID NO: 3052), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053), y uGGguaccug (SEQ ID NO: 3054).

Secuencias de genes ejemplares adicionales y secuencias del sitio de empalme (por ejemplo, secuencias del sitio de empalme en 5') incluyen AAGgcaagau (SEQ ID NO: 96), AUGguaugug (SEQ ID NO: 937), GGGgugaggc (SEQ ID NO: 2281), CAGguaggug (SEQ ID NO: 1222), AAGgucagua (SEQ ID NO: 293), AAGguuagag (SEQ ID NO: 3055), AUGgcacuua (SEQ ID NO: 3056), UAAguaaguc (SEQ ID NO: 2423), UGGgugagcu (SEQ ID NO: 3057), CGAgcugggc (SEQ ID NO: 3058), AAAgcacccc (SEQ ID NO: 3059), UAGgugggggg (SEQ ID NO: 3060), AGAguaacgu (SEQ ID NO: 3061), UCGgugaugu (SEQ ID NO: 3062), AAUgucaguu (SEQ ID NO: 516), AGGgucugag (SEQ ID NO: 3063), GAGgugacug (SEQ ID NO: 3064), AUGguagguu (SEQ ID NO: 3065), GAGgucuguc (SEQ ID NO: 2000), CAGguaugug (SEQ ID NO: 1260), CAAguacugc (SEQ ID NO: 3066), CACgugcgua (SEQ ID NO: 3067), CCGgugagcu

(SEQ ID NO: 3068), CAGguacuuc (SEQ ID NO: 3069), CAGgcgagag (SEQ ID NO: 1115), GAAgcaagua (SEQ ID NO: 3070), AGGgugagca (SEQ ID NO: 789), CAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3071), AAGgugaggc (SEQ ID NO: 344), CAGguaagua (SEQ ID NO: 1147), CCAguuggguu (SEQ ID NO: 3072), AAGgugguggg (SEQ ID NO: 3073), CAGguuggag (SEQ ID NO: 1484), CCGguaugaa (SEQ ID NO: 3074), UGGguaaugu (SEQ ID NO: 2845), CAGgugaggu (SEQ ID NO: 1344), AGAguaauag (SEQ ID NO: 3075), CAGguaugag (SEQ ID NO: 1249), AUGguaaguu (SEQ ID NO: 901), UUGgugggguc (SEQ ID NO: 3015), UUUguaagca (SEQ ID NO: 3036), CUCguaugcc (SEQ ID NO: 3076), UAGguaagag (SEQ ID NO: 2483), UAGgcaaguu (SEQ ID NO: 3077), GGAguuaagu (SEQ ID NO: 3078), GAGguaugcc (SEQ ID NO: 1959), AAGguguggu (SEQ ID NO: 402), CAGgugggug (SEQ ID NO: 1415), UUAguaagua (SEQ ID NO: 2933), AAGguuggcu (SEQ ID NO: 3079), UGAguaugug (SEQ ID NO: 3080), CCAgccuucc (SEQ ID NO: 3081), CCUguacgug (SEQ ID NO: 3082), CCUguaggua (SEQ ID NO: 1601), CAGguacgcu (SEQ ID NO: 3083), GAGguucuuc (SEQ ID NO: 3084), AAGguugccu (SEQ ID NO: 3085), CGUguucacu (SEQ ID NO: 3086), CGGgugggga (SEQ ID NO: 3087), UAGgugggau (SEQ ID NO: 2614), CGGguaagga (SEQ ID NO: 3088), AAGguacuau (SEQ ID NO: 195), GGGguaagcu (SEQ ID NO: 2248), ACGguagagc (SEQ ID NO: 3089), CAGgugaaga (SEQ ID NO: 1318), GCGguaagag (SEQ ID NO: 3090), CAGguguugu (SEQ ID NO: 3091), GAAguuugug (SEQ ID NO: 3092), AUGgugagca (SEQ ID NO: 955), CGGguucgug (SEQ ID NO: 3093), AUUguccggc (SEQ ID NO: 3094), GAUgugugug (SEQ ID NO: 3095), AUGgucuguu (SEQ ID NO: 3096), AAGguaggau (SEQ ID NO: 219), CCGguaagau (SEQ ID NO: 1575), AAGguaaaga (SEQ ID NO: 126), GGGgugaguu (SEQ ID NO: 2285), AGGguuggug (SEQ ID NO: 808), GGAgugagug (SEQ ID NO: 2228), AGUguaagga (SEQ ID NO: 3097), UAGguaacug (SEQ ID NO: 2480), AAGgugaaga (SEQ ID NO: 3098), UGGguaagug (SEQ ID NO: 2843), CAGguaagag (SEQ ID NO: 1140), UAGgugagcg (SEQ ID NO: 3099), GAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1865), GCCguaaguu (SEQ ID NO: 3100), AAGguuuugu (SEQ ID NO: 473), CAGgugagga (SEQ ID NO: 1341), ACAgcccaug (SEQ ID NO: 3101), GCGgugagcc (SEQ ID NO: 3102), CAGguaugca (SEQ ID NO: 1251), AUGguaccua (SEQ ID NO: 3103), CAAguaugua (SEQ ID NO: 1050), AUGguggugc (SEQ ID NO: 3104), UAAguggcag (SEQ ID NO: 3105), UAGguauagu (SEQ ID NO: 3106), CUGguauuua (SEQ ID NO: 3107), AGGguaaacg (SEQ ID NO: 3108), AUAguaagug (SEQ ID NO: 850), UUGguacuga (SEQ ID NO: 3109), GGUguaagcc (SEQ ID NO: 2303), GAGguggaua (SEQ ID NO: 3110), GAUguaagaa (SEQ ID NO: 3111), ACGgucaguu (SEQ ID NO: 3112), UAAguaaaca (SEQ ID NO: 3113), AAGguaucug (SEQ ID NO: 251), AGGguauuug (SEQ ID NO: 3114), AAGgugaaug (SEQ ID NO: 328), CUGgugaauu (SEQ ID NO: 1749), CAGguuuuuu (SEQ ID NO: 1514), CAUguaugug (SEQ ID NO: 1534), UUGguagagg (SEQ ID NO: 2973),

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

NO: 2206), AAGguggagu (SEQ ID NO: 3159), GGGgucaguu (SEQ ID NO: 3160), AGCguaagug (SEQ ID NO: 719), AGAguaugaa (SEQ ID NO: 691), GGGguagggu (SEQ ID NO: 3161), AAGgccagca (SEQ ID NO: 3162), CGAguaugcc (SEQ ID NO: 3163), GUGgugagcg (SEQ ID NO: 3164), AAUguaaauu (SEQ ID NO: 481), CAGgugcgca (SEQ ID NO: 1375), GGUguaugaa (SEQ ID NO: 3165), CUUgugaguu (SEQ ID NO: 1804), AAGguaucuc (SEQ ID NO: 250), AGAguaagga (SEQ ID NO: 665), UAGguaagac (SEQ ID NO: 2482), GAGgugagug (SEQ ID NO: 2026), CAGguguguu (SEQ ID NO: 1443), UUGgugagua (SEQ ID NO: 3004), AGGgcgaguu (SEQ ID NO: 3166), CAGguuuugc (SEQ ID NO: 3167), UUUgugaguu (SEQ ID NO: 3168), AGGguaagca (SEQ ID NO: 736), GAGguccucu (SEQ ID NO: 3169), CCAgcaggua (SEQ ID NO: 3170), GAGguucgcg (SEQ ID NO: 3171), CAGgugaucu (SEQ ID NO: 1351), ACUguaagua (SEQ ID NO: 625), AAGguaaauc (SEQ ID NO: 131), CAGgcaaaua (SEQ ID NO: 3172), GUGguaagca (SEQ ID NO: 2346), CAGguuaaau (SEQ ID NO: 3173), UUGguaauaa (SEQ ID NO: 3174), UAUguaggua (SEQ ID NO: 3175), CAGguaguau (SEQ ID NO: 1225), AAGgugugcc (SEQ ID NO: 3176), UGGguaagag (SEQ ID NO: 2834), CAGgcaagca (SEQ ID NO: 3177), UUGguaaggg (SEQ ID NO: 2961), AAGgcaggug (SEQ ID NO: 109), ACGguaaaug (SEQ ID NO: 3178), GCUgugagca (SEQ ID NO: 3179), AUGguacaca (SEQ ID NO: 3180), GUAguguguu (SEQ ID NO: 3181), ACUguaagag (SEQ ID NO: 3182), CCCgcagguc (SEQ ID NO: 3183), GAGgugagcc (SEQ ID NO: 2019), GAGgugcugu (SEQ ID NO: 3184), UAAguaugcu (SEQ ID NO: 3185), GAGgccaucu (SEQ ID NO: 3186), UCAgugagug (SEQ ID NO: 2700), CAGgugcuac (SEQ ID NO: 3187), AAUgugggug (SEQ ID NO: 533), GAGgugugaa (SEQ ID NO: 3188), CUGguagguc (SEQ ID NO: 1730), GUGgcgcgcg (SEQ ID NO: 3189), CAGgugcaaa (SEQ ID NO: 1359), UAAguggagg (SEQ ID NO: 3190), CAUgugggua (SEQ ID NO: 3191), GAGguagggu (SEQ ID NO: 3192), AAAgugaguu (SEQ ID NO: 61), AGGguucuag (SEQ ID NO: 3193), UGUgugagcu (SEQ ID NO: 3194), AGGgugaauc (SEQ ID NO: 3195), CAGgucaggg (SEQ ID NO: 3196), AAGgucccug (SEQ ID NO: 3197), CUGguagagu (SEQ ID NO: 3198), UAGgucaguu (SEQ ID NO: 2570), AAAguaaggg (SEQ ID NO: 19), CAAguaugug (SEQ ID NO: 1052), CAGgugcuuu (SEQ ID NO: 3199), AAGguaauuc (SEQ ID NO: 169), GGGgugcacg (SEQ ID NO: 3200), ACUgugcuac (SEQ ID NO: 3201), CAGguaccua (SEQ ID NO: 3202), CAGguagcuu (SEQ ID NO: 1211), UGGgugaggc (SEQ ID NO: 2873), CUGguacauu (SEQ ID NO: 1718), AGGguaaucu (SEQ ID NO: 3203), CAGguacaag (SEQ ID NO: 1161), CAGguaauuc (SEQ ID NO: 1157), AGGgcacuug (SEQ ID NO: 3204), UAGgugagaa (SEQ ID NO: 2587), GAGguaaugc (SEQ ID NO: 3205), CCAgugaguu (SEQ ID NO: 3206), AAAguaugug (SEQ ID NO: 44), CUGgugaauc (SEQ ID NO: 3207), UAUguaugua (SEQ ID NO: 2663), CCUgcaggug (SEQ ID NO: 3208), CAGguaucug (SEQ ID NO: 1245), GAGgugaggu (SEQ ID NO: 3209), CUGguaaaac

(SEQ ID NO: 3210), UGUgugugcu (SEQ ID NO: 3211), CAGguuaagu (SEQ ID NO: 3212), CAGguaaucc (SEQ ID NO: 1152), UAGguauuug (SEQ ID NO: 3213), UGGguagguc (SEQ ID NO: 2852), CAGguaacag (SEQ ID NO: 1129), AGCgugcgug (SEQ ID NO: 3214), AAGgucagga (SEQ ID NO: 289), GGUgugagcc (SEQ ID NO: 2312), CUGguaagua (SEQ ID NO: 1707), GGGgugggca (SEQ ID NO: 3215), AAGgugggaa (SEQ ID NO: 376), CAGgugagug (SEQ ID NO: 1347), CUGguuguua (SEQ ID NO: 3216), CAGguaauag (SEQ ID NO: 3217), UAGgugaguu (SEQ ID NO: 3218), AGAguaaguu (SEQ ID NO: 671), UAGguaaucc (SEQ ID NO: 3219), CCGgugacug (SEQ ID NO: 3220), GUCgugauua (SEQ ID NO: 3221), CUUguaagug (SEQ ID NO: 1794), UAGguaguca (SEQ ID NO: 3222), CUGguaaguc (SEQ ID NO: 3223), AGGgugagcg (SEQ ID NO: 3224), CAGguaugga (SEQ ID NO: 1255), AUUgugacca (SEQ ID NO: 3225), GUUgugggua (SEQ ID NO: 2411), AAGguacaag (SEQ ID NO: 173), CUAgcaagug (SEQ ID NO: 3226), CUGgugagau (SEQ ID NO: 3227), CAGgugggca (SEQ ID NO: 1406), AUGgcucgag (SEQ ID NO: 3228), CUGguacguu (SEQ ID NO: 1720), UUGgugugua (SEQ ID NO: 3229), GAGgugucug (SEQ ID NO: 3230), GAGgugggac (SEQ ID NO: 3231), GGGgugggag (SEQ ID NO: 3232), GCAgcgugag (SEQ ID NO: 3233), GAGguaaaga (SEQ ID NO: 1870), GAGguaugua (SEQ ID NO: 1965), AAGgugagac (SEQ ID NO: 336), AAGguacaau (SEQ ID NO: 174), CUGguaugag (SEQ ID NO: 3234), AACguaaaau (SEQ ID NO: 3235), GUGguaggga (SEQ ID NO: 2364), CUGguaugug (SEQ ID NO: 1737), CUUguaagca (SEQ ID NO: 3236), AAGguaggga (SEQ ID NO: 223), AUUguaagcc (SEQ ID NO: 3237), AUGguaagcu (SEQ ID NO: 895), CAGgugaauu (SEQ ID NO: 1322), UAGgugaaua (SEQ ID NO: 2581), CAAguaugga (SEQ ID NO: 3238), AUGguauggc (SEQ ID NO: 936), GAGgucaugc (SEQ ID NO: 3239), CAGguacccu (SEQ ID NO: 1174), ACAgugagac (SEQ ID NO: 3240), CAGgucugau (SEQ ID NO: 3241), GAAguugggu (SEQ ID NO: 3242), CUGgugcgug (SEQ ID NO: 1767), CAGguacgag (SEQ ID NO: 1180), ACAgugagcc (SEQ ID NO: 556), AAGguaagua (SEQ ID NO: 153), GGAguaaggc (SEQ ID NO: 3243), GAGgugugua (SEQ ID NO: 2077), AAGgucauuu (SEQ ID NO: 3244), CAGguagucu (SEQ ID NO: 3245), AUGguaucug (SEQ ID NO: 3246), AAGguaaacu (SEQ ID NO: 125), GAGguaggug (SEQ ID NO: 1938), CUGguaagca (SEQ ID NO: 1700), AGGguaagag (SEQ ID NO: 734), AAAguaaagc (SEQ ID NO: 3247), CAGguuugag (SEQ ID NO: 1502), GAGgcgggua (SEQ ID NO: 3248), CGAguacgau (SEQ ID NO: 3249), CAGguuguug (SEQ ID NO: 1495), AAAguauggg (SEQ ID NO: 3250), UAGgcugguc (SEQ ID NO: 3251), AAGguaagga (SEQ ID NO: 149), AAGguuuccu (SEQ ID NO: 458), UUGguaaaac (SEQ ID NO: 3252), GAGguaagua (SEQ ID NO: 1893), CAGguucaag (SEQ ID NO: 1465), UGGguuaugu (SEQ ID NO: 3253), GAGgugaguu (SEQ ID NO: 2027), ACGgugaaac (SEQ ID NO: 598), GAUguaacca (SEQ ID NO: 3254), AAGgugcggg (SEQ ID NO: 3255), CCGguacgug (SEQ ID NO: 3256),

GAUgugagaa (SEQ ID NO: 3257), GUGgcgguga (SEQ ID NO: 3258), CAGguauuag (SEQ ID NO: 3259), GAGguuggga (SEQ ID NO: 3260), AAGgcuagua (SEQ ID NO: 3261), AAGgugggcg (SEQ ID NO: 381), CAGgcaggga (SEQ ID NO: 3262), AAUguuaguu (SEQ ID NO: 3263), GAGguaaagg (SEQ ID NO: 3264), CAGgugugcu (SEQ ID NO: 1437), CUGguaugau (SEQ ID NO: 1733), AUGguuaguc (SEQ ID NO: 978), CUGgugagaa (SEQ ID NO: 1751), CAGgccggcg (SEQ ID NO: 3265), CAGgugacug (SEQ ID NO: 1332), AAAguaaggu (SEQ ID NO: 20), UAAguacuug (SEQ ID NO: 3266), AAGguaaagc (SEQ ID NO: 127), UCGguagggg (SEQ ID NO: 3267), CAGguaggaa (SEQ ID NO: 1212), AGUguaagca (SEQ ID NO: 817), CCCgugagau (SEQ ID NO: 3268), GUGguuguuu (SEQ ID NO: 3269), CAGguuugcc (SEQ ID NO: 1504), AGGguauggg (SEQ ID NO: 766), UAAguaagug (SEQ ID NO: 2424), GAGguaagac (SEQ ID NO: 3270), GAUguagguc (SEQ ID NO: 3271), CAAguaggug (SEQ ID NO: 1043), AUAguaaaua (SEQ ID NO: 845), GAGguugggg (SEQ ID NO: 3272), GAGgcgagua (SEQ ID NO: 3273), CAGguagugu (SEQ ID NO: 1229), GUGguaggug (SEQ ID NO: 2366), CAAgugagug (SEQ ID NO: 1068), AAGgugacaa (SEQ ID NO: 330), CCAgcguaau (SEQ ID NO: 3274), ACGgugaggu (SEQ ID NO: 3275), GGGguauauu (SEQ ID NO: 3276), CAGgugagua (SEQ ID NO: 1345), AAGgugcgug (SEQ ID NO: 364), UAUguaaauu (SEQ ID NO: 3277), CAGgucagua (SEQ ID NO: 1281), ACGguacuua (SEQ ID NO: 3278), GAGgucagca (SEQ ID NO: 3279), UAAguaugua (SEQ ID NO: 2431), GGGgucagac (SEQ ID NO: 3280), AAUgugugag (SEQ ID NO: 3281), UCCgucagua (SEQ ID NO: 3282), CAGgugcuuc (SEQ ID NO: 1391), CCAguuagug (SEQ ID NO: 3283), CCGgugggcg (SEQ ID NO: 1590), AGGgugcaug (SEQ ID NO: 3284), GGGguaggau (SEQ ID NO: 3285), UAGgugggcc (SEQ ID NO: 2615), GAGguguucg (SEQ ID NO: 3286), UUGgcaagaa (SEQ ID NO: 3287), UCCguaagua (SEQ ID NO: 3288), CAGguguaag (SEQ ID NO: 3289), CUCgugagua (SEQ ID NO: 1680), GAGguguuuu (SEQ ID NO: 3290), GAGgugagca (SEQ ID NO: 2018), GAGguaaagu (SEQ ID NO: 1872), AAGguacguu (SEQ ID NO: 193), CAGguccagu (SEQ ID NO: 1291), AUGgugaaac (SEQ ID NO: 947), GUAgugagcu (SEQ ID NO: 3291), CAGgugaaaa (SEQ ID NO: 3292), AGGguacagg (SEQ ID NO: 3293), AAGguaacgc (SEQ ID NO: 3294), AAGguauacc (SEQ ID NO: 3295), CCUgugagau (SEQ ID NO: 3296), GGGguacgug (SEQ ID NO: 3297), GAGguauggu (SEQ ID NO: 1964), UAGguauuau (SEQ ID NO: 2557), GAAguaggag (SEQ ID NO: 3298), UCGguaaggg (SEQ ID NO: 3299), CCGguaagcg (SEQ ID NO: 3300), GAAguaauua (SEQ ID NO: 1823), CAGgugaguc (SEQ ID NO: 1346), AAGgucaaga (SEQ ID NO: 279), AUGguaaguc (SEQ ID NO: 899), CAGgugagcu (SEQ ID NO: 1340), CCAguuuuug (SEQ ID NO: 3301), CAGgugggag (SEQ ID NO: 1404), AAGguauuau (SEQ ID NO: 270), AAGguaaaua (SEQ ID NO: 130), AAGgugcugu (SEQ ID NO: 3302), AAAguacacc (SEQ ID NO: 3303), CUGguucgug (SEQ ID NO: 1783), UCAguaaguc (SEQ ID

NO: 2690), GAAguacgug (SEQ ID NO: 3304), CAGgugacaa (SEQ ID NO: 1323), UGGguaagaa (SEQ ID NO: 2832), UGUguagggg (SEQ ID NO: 3305), GAGguaggca (SEQ ID NO: 1932), UUGgugaggc (SEQ ID NO: 3306), AUGgugugua (SEQ ID NO: 974), CAGguccucc (SEQ ID NO: 3307), UUGguaaaug (SEQ ID NO: 2953), GCUgugaguu (SEQ ID NO: 2207), AUGgucugua (SEQ ID NO: 3308), CAUgcaggug (SEQ ID NO: 3309), CUGguacacc (SEQ ID NO: 3310), CAGguccuua (SEQ ID NO: 3311), CAAguaaucu (SEQ ID NO: 1031), AUGgcagccu (SEQ ID NO: 3312), AAGgucagaa (SEQ ID NO: 282), AACgugaggc (SEQ ID NO: 3313), CAGgcacgca (SEQ ID NO: 1106), ACGguccagg (SEQ ID NO: 3314), UCUguacaua (SEQ ID NO: 3315), GAGgugauua (SEQ ID NO: 3316), ACGguaaaua (SEQ ID NO: 3317), AUGguaacug (SEQ ID NO: 3318), CAGgcgcguu (SEQ ID NO: 3319), CAGguauaga (SEQ ID NO: 1235), AAGguuuguu (SEQ ID NO: 3320), CAGguaugaa (SEQ ID NO: 1247), UAGguuggua (SEQ ID NO: 2638), CUGgugagac (SEQ ID NO: 1752), CAGguuagga (SEQ ID NO: 3321), AUGgugacug (SEQ ID NO: 3322), UUGguauccc (SEQ ID NO: 3323), CUUguaggac (SEQ ID NO: 3324), AAAguguguu (SEQ ID NO: 69), CAGguuucuu (SEQ ID NO: 1500), GGGguauggc (SEQ ID NO: 3325), GGGguaggac (SEQ ID NO: 3326), ACUguaaguc (SEQ ID NO: 626), AUCguaagcu (SEQ ID NO: 3327), UAGguucccc (SEQ ID NO: 2636), GGUgugagca (SEQ ID NO: 3328), CUGguuggua (SEQ ID NO: 3329), GGGguuaggg (SEQ ID NO: 3330), UGAguaagaa (SEQ ID NO: 3331), GAGguauucc (SEQ ID NO: 1969), UGGguuaguc (SEQ ID NO: 2893), CAGgcucgug (SEQ ID NO: 3332), UAGguagagu (SEQ ID NO: 3333), UAGgugcccu (SEQ ID NO: 3334), AAAgugagua (SEQ ID NO: 58), GAGguucaua (SEQ ID NO: 2094), UUGguaagag (SEQ ID NO: 2958), ACCgugugua (SEQ ID NO: 3335), UAUguaguau (SEQ ID NO: 3336), UGGguaauag (SEQ ID NO: 3337), CAGgucugaa (SEQ ID NO: 3338), AAAguauaaa (SEQ ID NO: 3339), GUGgugaguc (SEQ ID NO: 3340), AGUgugauua (SEQ ID NO: 3341), UUGgugugug (SEQ ID NO: 3020), CAGgugaugg (SEQ ID NO: 1353), GCUgugagua (SEQ ID NO: 2204), CAGguacaug (SEQ ID NO: 1169), AAGguacagu (SEQ ID NO: 178), GAAguuguag (SEQ ID NO: 3342), CAGgugauua (SEQ ID NO: 1355), UAGgugaauu (SEQ ID NO: 2583), GGUguuaaua (SEQ ID NO: 3343), CAGguauuua (SEQ ID NO: 1268), CAAguacucg (SEQ ID NO: 3344), CAAguaagaa (SEQ ID NO: 1022), AAGguaccuu (SEQ ID NO: 188), ACGgugaggg (SEQ ID NO: 3345), UGAgcaggca (SEQ ID NO: 3346), GGGgugaccg (SEQ ID NO: 3347), GAGguaaaug (SEQ ID NO: 1875), CGGguuugug (SEQ ID NO: 3348), AAGgugagcg (SEQ ID NO: 341), GUGguaugga (SEQ ID NO: 3349), CUGguaagga (SEQ ID NO: 1703), GAGguaccag (SEQ ID NO: 1911), CCGgugagug (SEQ ID NO: 1587), AAGguuagaa (SEQ ID NO: 416), GAGguacuug (SEQ ID NO: 1921), AGAguaaaac (SEQ ID NO: 651), UCUgugagua (SEQ ID NO: 2760), AAGgcgggaa (SEQ ID NO: 3350), CAGguaugcg (SEQ ID NO: 1253), AGGguaaaac (SEQ ID NO: 3351), AAGgugacug

(SEQ ID NO: 333), AGGguauguu (SEQ ID NO: 3352), AAGguaugua (SEQ ID NO: 263), CAGgucucuc (SEQ ID NO: 1302), CAGgcaugua (SEQ ID NO: 3353), CUGguaggua (SEQ ID NO: 1729), AAGgucaugc (SEQ ID NO: 3354), CAGguacaca (SEQ ID NO: 1163), GAUguacguu (SEQ ID NO: 3355), ACAguacgug (SEQ ID NO: 3356), ACGguaccca (SEQ ID NO: 3357), CAGguagugc (SEQ ID NO: 3358), ACAguaagag (SEQ ID NO: 3359), GGUgcacacc (SEQ ID NO: 3360), GAGguguaac (SEQ ID NO: 3361), AAGgugugua (SEQ ID NO: 403), UAGguacuua (SEQ ID NO: 3362), GCGguacugc (SEQ ID NO: 3363), UGGguaaguc (SEQ ID NO: 2842), CAUguaggua (SEQ ID NO: 1529), CAGguaggau (SEQ ID NO: 3364), CAGgucuggc (SEQ ID NO: 3365), GUGguuuuaa (SEQ ID NO: 3366), CAGgugggaa (SEQ ID NO: 1402), UGGgugagua (SEQ ID NO: 2875), CGAgugagcc (SEQ ID NO: 3367), AAGguauggc (SEQ ID NO: 261), AGUguuguca (SEQ ID NO: 3368), CAGgugauuu (SEQ ID NO: 1358), UAGguaucuc (SEQ ID NO: 2544), UAAguauguu (SEQ ID NO: 3369), AAGguugagc (SEQ ID NO: 3370), AGAguaaaga (SEQ ID NO: 653), GGUguaagua (SEQ ID NO: 3371), GGGgugagcu (SEQ ID NO: 2279), CAGguauaau (SEQ ID NO: 3372), GAGguacaaa (SEQ ID NO: 1904), AUGguaccaa (SEQ ID NO: 3373), UAGguagggg (SEQ ID NO: 2523), UGAgucagaa (SEQ ID NO: 3374), AAGgcaauua (SEQ ID NO: 3375), UUGguaagau (SEQ ID NO: 3376), CAGguacaga (SEQ ID NO: 1165), AGAguuagag (SEQ ID NO: 3377), CAGgugcguc (SEQ ID NO: 1381), GAGguauuac (SEQ ID NO: 3378), ACGguacaga (SEQ ID NO: 3379), CAGgucuucc (SEQ ID NO: 1313), AAGguaaggu (SEQ ID NO: 152), GAGguaauuu (SEQ ID NO: 1903), AGUguaggcu (SEQ ID NO: 3380), AAAguaagcg (SEQ ID NO: 3381), CCUguaagcc (SEQ ID NO: 3382), AGGgugauuu (SEQ ID NO: 3383), UGUguaugaa (SEQ ID NO: 3384), CUGguacaca (SEQ ID NO: 3385), AGGguagaga (SEQ ID NO: 3386), AUAguaagca (SEQ ID NO: 848), AGAguaugua (SEQ ID NO: 3387), UUGgucagca (SEQ ID NO: 3388), CAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1105), AAGguauaua (SEQ ID NO: 242), AAGgucugga (SEQ ID NO: 314), CAGguacgca (SEQ ID NO: 1181), AGGgugcggg (SEQ ID NO: 3389), AUGguaagug (SEQ ID NO: 900), AAAgugauga (SEQ ID NO: 3390), UGCgugagua (SEQ ID NO: 3391), AGAguaggga (SEQ ID NO: 684), UGUguaggua (SEQ ID NO: 2912), UAGguaggau (SEQ ID NO: 2521), UAAgugagug (SEQ ID NO: 2440), GCUguaagua (SEQ ID NO: 2193), GAAguaagaa (SEQ ID NO: 1814), UCGgugaggc (SEQ ID NO: 2733), UAGguauuuu (SEQ ID NO: 2564), AAGguacaca (SEQ ID NO: 3392), AAGguaggua (SEQ ID NO: 227), UGGguagguu (SEQ ID NO: 2854), ACAgcaagua (SEQ ID NO: 541), GAGguaggag (SEQ ID NO: 1931), UGGgugaguu (SEQ ID NO: 2878), GCGgugagau (SEQ ID NO: 3393), CCUguagguu (SEQ ID NO: 3394), CAGgugugua (SEQ ID NO: 1440), CUGguaagcc (SEQ ID NO: 1701), AAGgugauuc (SEQ ID NO: 3395), CAGguagcua (SEQ ID NO: 1208), GUUguaagug (SEQ ID NO: 3396), AUGguaagca (SEQ ID NO: 893), AUAguaggga (SEQ ID NO: 3397),

GGGguucgcu (SEQ ID NO: 3398), CCGgucagag (SEQ ID NO: 3399), GUAguaugag (SEQ ID NO: 3400), CGUguaagau (SEQ ID NO: 3401), UGAguaggca (SEQ ID NO: 3402), UCAguaugua (SEQ ID NO: 3403), GAGguaucug (SEQ ID NO: 1954), AGAguauuuu (SEQ ID NO: 3404), AAGguuguag (SEQ ID NO: 3405), AGUguaaguu (SEQ ID NO: 821), CGGguaaguu (SEQ ID NO: 1626), UCGgugcgga (SEQ ID NO: 3406), UAGguaagua (SEQ ID NO: 2491), GAAguuagau (SEQ ID NO: 3407), GCUgugagac (SEQ ID NO: 3408), CAGgcaggua (SEQ ID NO: 3409), CAGguagggg (SEQ ID NO: 1218), UAAguuaaga (SEQ ID NO: 3410), AUGguggguu (SEQ ID NO: 970), UAGguaaguu (SEQ ID NO: 2494), CUGguaaauu (SEQ ID NO: 1690), CCGguaagga (SEQ ID NO: 1577), GAGgcaggca (SEQ ID NO: 3411), CAUguaagug (SEQ ID NO: 1523), AAGgugccua (SEQ ID NO: 3412), UUGguaggga (SEQ ID NO: 2977), AAGguaaaca (SEQ ID NO: 123), CGGgugugag (SEQ ID NO: 3413), GGGgugugag (SEQ ID NO: 3414), UCCguggguc (SEQ ID NO: 3415), ACGguaaauc (SEQ ID NO: 3416), UCAguaggua (SEQ ID NO: 3417), CAGgucagcc (SEQ ID NO: 1278), CAGgcggugg (SEQ ID NO: 3418), CGAguaagcu (SEQ ID NO: 3419), CCCgugagca (SEQ ID NO: 3420), AAAguaauga (SEQ ID NO: 3421), CUGguaagcu (SEQ ID NO: 1702), CGGguaacca (SEQ ID NO: 3422), CAGgucgcac (SEQ ID NO: 3423), GAGguaggcc (SEQ ID NO: 3424), UAGgugagcc (SEQ ID NO: 2591), UAGguaggca (SEQ ID NO: 3425), GCGgugcgug (SEQ ID NO: 3426), AUGgugagua (SEQ ID NO: 961), GGGgugaggg (SEQ ID NO: 2282), GAGgucacac (SEQ ID NO: 3427), CAGguaggcc (SEQ ID NO: 3428), CAAgugcuga (SEQ ID NO: 3429), GUCgucuuca (SEQ ID NO: 3430), CAUguaagaa (SEQ ID NO: 1518), GUAguaagga (SEQ ID NO: 3431), UAGguuugua (SEQ ID NO: 2643), CAAguuagag (SEQ ID NO: 3432), AAGguagagu (SEQ ID NO: 208), AAGgugagau (SEQ ID NO: 338), AAAguaggua (SEQ ID NO: 37), ACAgugaauc (SEQ ID NO: 3433), CAGgugugcg (SEQ ID NO: 1436), CAGgucggcc (SEQ ID NO: 1299), AAGguaguau (SEQ ID NO: 3434), ACUgucaguc (SEQ ID NO: 3435), UCUgcagccu (SEQ ID NO: 3436), CGAguaagug (SEQ ID NO: 3437), AGAguaauua (SEQ ID NO: 3438), AGUgugagug (SEQ ID NO: 837), CCGgugagcg (SEQ ID NO: 3439), AAGguaaccu (SEQ ID NO: 3440), AAGguugugg (SEQ ID NO: 3441), AAGgcauggg (SEQ ID NO: 3442), AAGgucagag (SEQ ID NO: 284), ACGguaaggu (SEQ ID NO: 3443), GGGgugagca (SEQ ID NO: 3444), GAGguugcuu (SEQ ID NO: 3445), AAGguaucgc (SEQ ID NO: 3446), CCGguaaagg (SEQ ID NO: 3447), AAAguuaaug (SEQ ID NO: 3448), UAGguacgag (SEQ ID NO: 2510), ACCguaauua (SEQ ID NO: 3449), GGGguaagga (SEQ ID NO: 2249), CCGguaacgc (SEQ ID NO: 3450), CAGgucagaa (SEQ ID NO: 1275), AAGguacuga (SEQ ID NO: 197), GAGgugacca (SEQ ID NO: 2010), GGGgugagcc (SEQ ID NO: 2277), AAGguacagg (SEQ ID NO: 177), AUGguaauua (SEQ ID NO: 3451), CAGgugagag (SEQ ID NO: 1335), AAGgugacuc (SEQ ID NO: 3452), AUAguaagua (SEQ ID NO: 849), GAGguaaacc (SEQ ID NO:

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

(SEQ ID NO: 3505), AAAguaaguc (SEQ ID NO: 22), CGGgugcagu (SEQ ID NO: 3506), GGUgugugca (SEQ ID NO: 3507), UGAgugagaa (SEQ ID NO: 2794), CACguguaag (SEQ ID NO: 3508), GUGguuggua (SEQ ID NO: 3509), GCAgccuuga (SEQ ID NO: 3510), CGAgugugau (SEQ ID NO: 3511), CAGguauaua (SEQ ID NO: 3512), UAUguaugug (SEQ ID NO: 2665), CCCgugguca (SEQ ID NO: 3513), AUGguaagac (SEQ ID NO: 890), GAGgugugga (SEQ ID NO: 2074), AGUguauccu (SEQ ID NO: 3514), UGAgugugguc (SEQ ID NO: 3515), UGGguaaucu (SEQ ID NO: 3516), AUGgcagguu (SEQ ID NO: 3517), GAGguaagau (SEQ ID NO: 1884), UCAgcagcgu (SEQ ID NO: 3518), AAGgugggau (SEQ ID NO: 378), CGGgugcgcu (SEQ ID NO: 3519), CAGgugucug (SEQ ID NO: 1429), AGCgugguaa (SEQ ID NO: 3520), AAUgugaaug (SEQ ID NO: 3521), UCGgugagac (SEQ ID NO: 3522), UAGguaaagc (SEQ ID NO: 3523), CUGguaaaag (SEQ ID NO: 3524), CCGgugcgga (SEQ ID NO: 3525), CAGguacuca (SEQ ID NO: 3526), CAGguagcaa (SEQ ID NO: 1203), GAAguugagu (SEQ ID NO: 3527), GAGguggagg (SEQ ID NO: 2052), AGGguaugag (SEQ ID NO: 762), UAGguaugcu (SEQ ID NO: 3528), UAGgugagac (SEQ ID NO: 2588), CAGguaauua (SEQ ID NO: 1156), CGUguaagcc (SEQ ID NO: 3529), CUUguaaguu (SEQ ID NO: 1795), AAGguaacuu (SEQ ID NO: 140), UCGgcaaggc (SEQ ID NO: 3530), GAGguucucg (SEQ ID NO: 3531), GAGgugggcg (SEQ ID NO: 2058), AAGgcaugug (SEQ ID NO: 3532), CUGguauguu (SEQ ID NO: 1738), UAAgucauuu (SEQ ID NO: 3533), CAUguaauua (SEQ ID NO: 1525), AAUguaaaga (SEQ ID NO: 3534), UAGgugcuca (SEQ ID NO: 3535), AAGguaaugg (SEQ ID NO: 166), GAGguacuga (SEQ ID NO: 3536), UGGguaagua (SEQ ID NO: 2841), UGGguaaaaa (SEQ ID NO: 3537), AAGgugagcu (SEQ ID NO: 342), UACgugaguu (SEQ ID NO: 3538), AGGgugagcc (SEQ ID NO: 790), CGGgugagga (SEQ ID NO: 3539), UGGgugagag (SEQ ID NO: 2869), GGUguaagcu (SEQ ID NO: 3540), CGGguggguu (SEQ ID NO: 1648), CCAgcuaagu (SEQ ID NO: 3541), AAGguuuguc (SEQ ID NO: 467), GAGguuagac (SEQ ID NO: 2084), GAGguaccuc (SEQ ID NO: 3542), UUUguaaguu (SEQ ID NO: 3041), GAGguuagga (SEQ ID NO: 3543), CAGguaggga (SEQ ID NO: 1216), AGGguaauac (SEQ ID NO: 744), UGCgugugua (SEQ ID NO: 3544), CCAguaacca (SEQ ID NO: 3545), AGGgucuguc (SEQ ID NO: 3546), UGGguaugua (SEQ ID NO: 2860), GUGguaagcu (SEQ ID NO: 2348), CAGguaaccu (SEQ ID NO: 3547), AAGgugaguu (SEQ ID NO: 350), UAGguucgug (SEQ ID NO: 3548), AAAguuagua (SEQ ID NO: 3549), UGGgcaaguc (SEQ ID NO: 2816), AAGgcacagu (SEQ ID NO: 3550), GUUguaaguc (SEQ ID NO: 2401), AAGguuugcc (SEQ ID NO: 462), CUUgcauggg (SEQ ID NO: 3551), GCGgugagua (SEQ ID NO: 3552), GGGguaagcg (SEQ ID NO: 3553), GCCguaagaa (SEQ ID NO: 3554), GAGgucggga (SEQ ID NO: 3555), UUGguauugu (SEQ ID NO: 2990), AGUgugagac (SEQ ID NO: 3556), CUGgugggga (SEQ ID NO: 1770), AGAguaaggu (SEQ ID NO: 668), CCGgugggguc (SEQ ID NO: 3557),

CAGguauucu (SEQ ID NO: 1264), UGGguaacgu (SEQ ID NO: 3558), UUGgugagag (SEQ ID NO: 3559), UAGguacccu (SEQ ID NO: 3560), GGGgugcguc (SEQ ID NO: 3561), AAGgcaggag (SEQ ID NO: 3562), ACGguacauu (SEQ ID NO: 3563), GAGguaguua (SEQ ID NO: 1946), CAGguauggg (SEQ ID NO: 1256), UUUguguguc (SEQ ID NO: 3053), CAGguacuua (SEQ ID NO: 1194), AUGguauacu (SEQ ID NO: 3564), AGUgugagcc (SEQ ID NO: 833), ACAguaacga (SEQ ID NO: 3565), CUGguaccca (SEQ ID NO: 3566), CAGguaaccc (SEQ ID NO: 3567), GGAguaagua (SEQ ID NO: 3568), GAGgugggug (SEQ ID NO: 2065), ACUguauguc (SEQ ID NO: 3569), ACGgugagua (SEQ ID NO: 606), CUGguaaugu (SEQ ID NO: 3570), AAGguaucag (SEQ ID NO: 247), CAGgugcccc (SEQ ID NO: 1370), AGUgucagug (SEQ ID NO: 3571), AAGguaggag (SEQ ID NO: 218), GGAguaugug (SEQ ID NO: 3572), UUGguauuuu (SEQ ID NO: 2992), CCUguuguga (SEQ ID NO: 3573), UUUguaagaa (SEQ ID NO: 3033), UAGguaacau (SEQ ID NO: 2475), CAGguaagca (SEQ ID NO: 3574), CAGgucacag (SEQ ID NO: 3575), CAGgugugag (SEQ ID NO: 1432), UAGguuugcg (SEQ ID NO: 3576), CUGguaagaa (SEQ ID NO: 1697), ACGguuguau (SEQ ID NO: 3577), AAGguugggg (SEQ ID NO: 446), AAGgugaauu (SEQ ID NO: 329), GGGguuaguu (SEQ ID NO: 3578), ACGguaaggc (SEQ ID NO: 3579), CAGguuuaag (SEQ ID NO: 1496), CUGguaaguu (SEQ ID NO: 1709), GGGgugagag (SEQ ID NO: 3580), UGGgugggguu (SEQ ID NO: 2886), GAGguuuguu (SEQ ID NO: 2111), UGGguaaaug (SEQ ID NO: 2826), CAGgcaggcc (SEQ ID NO: 3581), CACgugcagg (SEQ ID NO: 3582), AAGgugagcc (SEQ ID NO: 340), CAAguaagug (SEQ ID NO: 1028), CAGgucaguc (SEQ ID NO: 1282), GCGguauaau (SEQ ID NO: 3583), UAGguaaagu (SEQ ID NO: 3584), UAGguggauu (SEQ ID NO: 3585), GAGgucugga (SEQ ID NO: 3586), UCGgucaguu (SEQ ID NO: 3587), UGGguaacug (SEQ ID NO: 3588), AAGguuugau (SEQ ID NO: 3589), UGUgcuggug (SEQ ID NO: 3590), UGUguaccuc (SEQ ID NO: 3591), UGGguacagu (SEQ ID NO: 2849), AUCgucagcg (SEQ ID NO: 3592), CAGgucuugg (SEQ ID NO: 3593), GAAguuggua (SEQ ID NO: 3594), GAAguaaaga (SEQ ID NO: 3595), UUGguaagcu (SEQ ID NO: 2959), UAGguaccag (SEQ ID NO: 2507), AGGguaucau (SEQ ID NO: 3596), CAGguaaaaa (SEQ ID NO: 1118), ACGguaauuu (SEQ ID NO: 583), AUUguaaguu (SEQ ID NO: 997), GAGguacagu (SEQ ID NO: 1908), CAGgugaaag (SEQ ID NO: 1315), UGGguuguuu (SEQ ID NO: 3597), GGGguaggug (SEQ ID NO: 2259), CAGgugccca (SEQ ID NO: 1369), AGCgugagau (SEQ ID NO: 3598), CCAgugagug (SEQ ID NO: 1565), AGGguagaug (SEQ ID NO: 3599), UGGgugugguc (SEQ ID NO: 2888), AUCgcgugag (SEQ ID NO: 3600), AGGguaagcc (SEQ ID NO: 3601), AGGguagcag (SEQ ID NO: 3602), UUCguuuccg (SEQ ID NO: 3603), AAGguaagcg (SEQ ID NO: 147), UGGguaagcc (SEQ ID NO: 2837), CAGguauggc (SEQ ID NO: 3604), UGUguaagua (SEQ ID NO: 2907), AAGguagaga (SEQ ID NO: 3605), ACGguaauaa (SEQ ID NO: 3606), CUGguacggu (SEQ ID

NO: 3607), GAGgucacag (SEQ ID NO: 3608), UAUguaaguu (SEQ ID NO: 2656), CUGguacgcc (SEQ ID NO: 3609), CAAguaagau (SEQ ID NO: 1024), CUAgugagua (SEQ ID NO: 1673), CCGguaaccg (SEQ ID NO: 3610), CUUguaaguc (SEQ ID NO: 3611), GUGgugagaa (SEQ ID NO: 2378), ACCguaugua (SEQ ID NO: 3612), GUAguaagug (SEQ ID NO: 2324), UUGgugggua (SEQ ID NO: 3014), CGGguacuuu (SEQ ID NO: 3613), UGGguaaaua (SEQ ID NO: 2825), AGAgugagua (SEQ ID NO: 704), AAGguagguu (SEQ ID NO: 230), AAGguaugcg (SEQ ID NO: 3614), CCUguaggcu (SEQ ID NO: 3615), ACAguagaaa (SEQ ID NO: 3616), CCGguuagua (SEQ ID NO: 3617), CGGguaggcg (SEQ ID NO: 3618), GCAgugagug (SEQ ID NO: 2162), GAGgugaguc (SEQ ID NO: 3619), CUGguagccu (SEQ ID NO: 3620), CAUguaugua (SEQ ID NO: 1533), GAAguaacuu (SEQ ID NO: 3621), GAAguaagau (SEQ ID NO: 3622), AAGguuagau (SEQ ID NO: 417), AAGguaauca (SEQ ID NO: 161), AAUguaugua (SEQ ID NO: 507), UGAguaagau (SEQ ID NO: 2767), AGAgugagca (SEQ ID NO: 703), GUAguucuau (SEQ ID NO: 3623), GAGguaauca (SEQ ID NO: 1898), UAGguaugga (SEQ ID NO: 2548), UAGgugggac (SEQ ID NO: 2612), GAGguacaug (SEQ ID NO: 3624), UGGguaaggc (SEQ ID NO: 3625), CAGguacgcc (SEQ ID NO: 1182), CCAguuacgc (SEQ ID NO: 3626), ACUgugguga (SEQ ID NO: 3627), GAGguaaguc (SEQ ID NO: 1894), AUUguaggug (SEQ ID NO: 3628), ACCgucagug (SEQ ID NO: 3629), AAUgugaggg (SEQ ID NO: 3630), ACUgugagug (SEQ ID NO: 645), UGGguguggu (SEQ ID NO: 3631), AAGguuggga (SEQ ID NO: 445), AAGguuugga (SEQ ID NO: 464), UCCgugagug (SEQ ID NO: 3632), CGGgugagug (SEQ ID NO: 1642), AGAguaagcu (SEQ ID NO: 664), CAGgcaagcu (SEQ ID NO: 3633), UAGguauauu (SEQ ID NO: 2541), AAAguagcag (SEQ ID NO: 3634), GAGguaaccu (SEQ ID NO: 1880), AAGgugggca (SEQ ID NO: 379), AGGgugagua (SEQ ID NO: 795), UGGguaaggu (SEQ ID NO: 2840), CUUgucagug (SEQ ID NO: 3635), UAGgugcgcu (SEQ ID NO: 3636), GAGgcaaauu (SEQ ID NO: 3637), AGGguaccuc (SEQ ID NO: 3638), CAAgugcgua (SEQ ID NO: 3639), AGAguaagac (SEQ ID NO: 660), GUGguaaaua (SEQ ID NO: 3640), GAUguaagcg (SEQ ID NO: 3641), GAGguaaagc (SEQ ID NO: 1871), UAGgugagua (SEQ ID NO: 2596), CAGguaacau (SEQ ID NO: 1130), CCUguacggc (SEQ ID NO: 3642), UAGguauguc (SEQ ID NO: 2552), UAGguccaua (SEQ ID NO: 3643), GAGgugaaaa (SEQ ID NO: 2003), AAAguacuga (SEQ ID NO: 3644), UUGguaagcg (SEQ ID NO: 3645), CAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3646), UUUgcagguu (SEQ ID NO: 3647), CAGguuuaua (SEQ ID NO: 3648), CUGguaaagc (SEQ ID NO: 1686), AUGgugagcu (SEQ ID NO: 958), CAGgugguug (SEQ ID NO: 1419), GUAguaaguu (SEQ ID NO: 3649), CAGguaauac (SEQ ID NO: 3650), CAGgcaaggc (SEQ ID NO: 3651), AAGguaauuu (SEQ ID NO: 171), UUUguccgug (SEQ ID NO: 3652), GAGguagguu (SEQ ID NO: 1939), ACCgugagug (SEQ ID NO: 3653), CAAguaagcu (SEQ ID NO: 3654), ACAgugagua (SEQ ID NO: 560), UUGgugagau

(SEQ ID NO: 3000), AAGguagucu (SEQ ID NO: 233), CAGguaaagg (SEQ ID NO: 3655), GGGguaugga (SEQ ID NO: 2264), UUUguaagug (SEQ ID NO: 3040), GUGguaagag (SEQ ID NO: 2344), AGUgugaguu (SEQ ID NO: 838), AAGgcaagcg (SEQ ID NO: 3656), UAAgugagua (SEQ ID NO: 2438), AGGgugagug (SEQ ID NO: 797), AGUguacgug (SEQ ID NO: 3657), AGGgugcgua (SEQ ID NO: 3658), GGCgugagcc (SEQ ID NO: 2238), CGAguuauga (SEQ ID NO: 3659), CAGguaaaga (SEQ ID NO: 1122), UUGgugaaga (SEQ ID NO: 3660), AGGguaaugg (SEQ ID NO: 3661), AAGguccaga (SEQ ID NO: 300), AGUgugaguc (SEQ ID NO: 836), CAGguaauuu (SEQ ID NO: 1159), CAGguaacgc (SEQ ID NO: 3662), CUGguacacu (SEQ ID NO: 3663), CUGguuagug (SEQ ID NO: 1782), CAGguacuug (SEQ ID NO: 3664), CACguaagua (SEQ ID NO: 3665), GUGgugcggc (SEQ ID NO: 3666), GAGgucaguu (SEQ ID NO: 3667), AUGguaugcc (SEQ ID NO: 932), AAGgugugug (SEQ ID NO: 405), CUGguggguc (SEQ ID NO: 1772), CAGgugaggc (SEQ ID NO: 1342), AAGguuaguc (SEQ ID NO: 423), AAGguagcug (SEQ ID NO: 215), GAGgucagga (SEQ ID NO: 1983), GUUguaggua (SEQ ID NO: 3668), UGGguacaag (SEQ ID NO: 3669), AUGguaggug (SEQ ID NO: 924), GAGguaagcc (SEQ ID NO: 1886), AUGgcaagua (SEQ ID NO: 3670), AAGguauauu (SEQ ID NO: 245), GCGgugagag (SEQ ID NO: 3671), AAGgugcuuc (SEQ ID NO: 3672), UAGguacauc (SEQ ID NO: 3673), ACUgugguaa (SEQ ID NO: 3674), GAGguaggcu (SEQ ID NO: 1933), GAGguaugca (SEQ ID NO: 3675), AGGguaguuc (SEQ ID NO: 3676), CAGguauccu (SEQ ID NO: 1241), AGGguaaguc (SEQ ID NO: 741), AGGgucaguu (SEQ ID NO: 779), CAGguuggga (SEQ ID NO: 3677), CAGguggaua (SEQ ID NO: 3678), GGAguagguu (SEQ ID NO: 2220), GAGguaggau (SEQ ID NO: 3679), GGGguuugug (SEQ ID NO: 3680), UAGguaauug (SEQ ID NO: 3681), AAGguaaccc (SEQ ID NO: 136), ACGguaagaa (SEQ ID NO: 3682), GAGguagggg (SEQ ID NO: 1936), CGAguaggug (SEQ ID NO: 1619), UCCguaagug (SEQ ID NO: 2710), UCGguacagg (SEQ ID NO: 3683), CAAguaagcg (SEQ ID NO: 3684), AAGguccgcg (SEQ ID NO: 3685), AAUgugagua (SEQ ID NO: 523), CAGgugaaug (SEQ ID NO: 3686), GUGguaaggc (SEQ ID NO: 2350), AGAgugagug (SEQ ID NO: 706), UCUguauguc (SEQ ID NO: 3687), UGGgugaguc (SEQ ID NO: 2876), UCGguuagua (SEQ ID NO: 3688), GAUguaugca (SEQ ID NO: 3689), GAGguuggug (SEQ ID NO: 3690), GAGgugggge (SEQ ID NO: 2061), UGGgucaguc (SEQ ID NO: 3691), GCAgugagua (SEQ ID NO: 2161), CAGguugcuu (SEQ ID NO: 3692), AGGguagagu (SEQ ID NO: 3693), UAGgucaggu (SEQ ID NO: 2567), CGCguaugua (SEQ ID NO: 3694), GAGguauuaa (SEQ ID NO: 3695), CAGguaaacu (SEQ ID NO: 3696), AAAguaaguu (SEQ ID NO: 24), GGGgucuggc (SEQ ID NO: 3697), GCUguggggu (SEQ ID NO: 3698), UUGguaaguc (SEQ ID NO: 3699), AAGguagaag (SEQ ID NO: 3700), AAUgugaguc (SEQ ID NO: 524), AAGgucagcu (SEQ ID NO: 288), AAGguaagag (SEQ ID NO: 143), AUGgugagga (SEQ ID NO: 3701),

AAGguacuuc (SEQ ID NO: 200), AAGguaagaa (SEQ ID NO: 141), CCGguacagc (SEQ ID NO: 3702), GCGgugcgga (SEQ ID NO: 3703), CAGguacaua (SEQ ID NO: 1168), CUGgugagga (SEQ ID NO: 1755), CUGguaggug (SEQ ID NO: 1731), AACguagguu (SEQ ID NO: 3704), AUGgugugug (SEQ ID NO: 975), UUGguacuau (SEQ ID NO: 3705), CAGgucggug (SEQ ID NO: 1300), CAGgcauggg (SEQ ID NO: 3706), AUGguaucuu (SEQ ID NO: 929), AAGguaacua (SEQ ID NO: 137), CAGgugggcg (SEQ ID NO: 3707), CACgugagga (SEQ ID NO: 3708), AAGgugguuc (SEQ ID NO: 392), UGGgcauucu (SEQ ID NO: 3709), AUGguaagcc (SEQ ID NO: 894), AGGgucagug (SEQ ID NO: 778), AGAguacgua (SEQ ID NO: 3710), AAGguaggca (SEQ ID NO: 220), AAGguauuca (SEQ ID NO: 3711), CAGguagauu (SEQ ID NO: 1202), GAGguauuua (SEQ ID NO: 1972), GAGgucuaca (SEQ ID NO: 3712), GUUguagguc (SEQ ID NO: 3713), CAGguacucg (SEQ ID NO: 3714), GUCguauguu (SEQ ID NO: 3715), AAGguacuuu (SEQ ID NO: 202), AGAgugagau (SEQ ID NO: 702), AGUguuggua (SEQ ID NO: 3716), AAUgugagug (SEQ ID NO: 525), AAGguagauu (SEQ ID NO: 3717), AUGguuugua (SEQ ID NO: 988), GAGgccccag (SEQ ID NO: 3718), AUGgucaguu (SEQ ID NO: 3719), UCUguaagga (SEQ ID NO: 3720), CAGgucgggc (SEQ ID NO: 3721), CAGguaagcc (SEQ ID NO: 1142), UAGgucagug (SEQ ID NO: 2569), AGAguaggaa (SEQ ID NO: 683), CUGguacuuc (SEQ ID NO: 3722), CUCguaagca (SEQ ID NO: 1674), CAGguaacua (SEQ ID NO: 1134), CAGguggcug (SEQ ID NO: 1401), UGGguccgua (SEQ ID NO: 3723), GAGguugugc (SEQ ID NO: 3724), CAGgugcgcg (SEQ ID NO: 1377), AAAguauggc (SEQ ID NO: 3725), UGAguacgua (SEQ ID NO: 2779), CUGguacgga (SEQ ID NO: 3726), CAAgugaccu (SEQ ID NO: 3727), AAGgugaugu (SEQ ID NO: 356), AAGgucugca (SEQ ID NO: 3728), AAAguuugua (SEQ ID NO: 75), AAGgugagca (SEQ ID NO: 339), GAUguaagcc (SEQ ID NO: 2119), CAAguaauuu (SEQ ID NO: 1035), CAGgugugug (SEQ ID NO: 1442), UGGgugaggg (SEQ ID NO: 2874), AAGgugaccu (SEQ ID NO: 3729), UAGgugugag (SEQ ID NO: 2621), CAGgcagguc (SEQ ID NO: 3730), UCAguaaguu (SEQ ID NO: 2692), UCAgcaguga (SEQ ID NO: 3731), AAGguaccac (SEQ ID NO: 3732), UAAguaggug (SEQ ID NO: 3733), AAGgucagcc (SEQ ID NO: 286), CAGguaacuc (SEQ ID NO: 1135), AAAguaagag (SEQ ID NO: 13), AAGguagaua (SEQ ID NO: 209), AAGgcaaggg (SEQ ID NO: 99), CAGgugucgg (SEQ ID NO: 3734), CAGguggcua (SEQ ID NO: 3735), GAGguugcca (SEQ ID NO: 3736), CAGgccgugg (SEQ ID NO: 3737), UUGguauaug (SEQ ID NO: 3738), GAGguugagu (SEQ ID NO: 3739), GAGguagguc (SEQ ID NO: 3740), GUGguaagac (SEQ ID NO: 2343), UAGguccuuc (SEQ ID NO: 3741), GAGgcaaguc (SEQ ID NO: 3742), GAGguaacau (SEQ ID NO: 3743), CAGguauauc (SEQ ID NO: 1236), UCGguugguu (SEQ ID NO: 3744), CAGgugaacc (SEQ ID NO: 3745), CAGgucuuuu (SEQ ID NO: 3746), CAGgcauggc (SEQ ID NO: 3747), AAAguacuug (SEQ ID NO: 32), CAGgugauuc (SEQ ID NO:

1356), UUGguagguu (SEQ ID NO: 3748), UAUgugagca (SEQ ID NO: 3749), CAGgugagcg (SEQ ID NO: 1339), AAUguaauaa (SEQ ID NO: 3750), AAAguaaggc (SEQ ID NO: 3751), UAGguuuguc (SEQ ID NO: 2644), UAGgugggag (SEQ ID NO: 2613), GAGguaaguu (SEQ ID NO: 3752), AAGguagccg (SEQ ID NO: 3753), CAGguggugc (SEQ ID NO: 3754), UGAgucaguu (SEQ ID NO: 3755), CUGguaggcc (SEQ ID NO: 3756), CAAguaagga (SEQ ID NO: 3757), CGGguaaggc (SEQ ID NO: 3758), AAGgcgagga (SEQ ID NO: 3759), CAGguaguuc (SEQ ID NO: 1230), CAGguaagga (SEQ ID NO: 1143), CCUgugagug (SEQ ID NO: 1610), AAGguaaaug (SEQ ID NO: 132), CCGguaauua (SEQ ID NO: 3760), CAGguaaguu (SEQ ID NO: 1149), AAGgugguca (SEQ ID NO: 3761), CAGguaccuc (SEQ ID NO: 1177), AUCguaagua (SEQ ID NO: 3762), CCGguacaua (SEQ ID NO: 3763), GCGgugagug (SEQ ID NO: 3764), GAGgugguau (SEQ ID NO: 2067), CUGgugugga (SEQ ID NO: 3765), GAGguaauuc (SEQ ID NO: 3766), CAAguacgua (SEQ ID NO: 3767), UCUguaagug (SEQ ID NO: 2746), AAUguaagug (SEQ ID NO: 491), AGGgucuguu (SEQ ID NO: 783), GAGguacugc (SEQ ID NO: 1918), AGGguaaggc (SEQ ID NO: 738), AAGgcaagag (SEQ ID NO: 95), CAGgugggguu (SEQ ID NO: 1416), UAGguuagga (SEQ ID NO: 3768), UGAguaagcu (SEQ ID NO: 2769), AGAguaagag (SEQ ID NO: 661), AUGgcaggug (SEQ ID NO: 3769), UAGgcaagua (SEQ ID NO: 3770), AUGguaggua (SEQ ID NO: 923), GCAgcccgca (SEQ ID NO: 3771), ACGguaaacu (SEQ ID NO: 3772), AGGgugaguu (SEQ ID NO: 798), GUAguagucu (SEQ ID NO: 3773), GUGgcugaaa (SEQ ID NO: 3774), CAGguuaguc (SEQ ID NO: 1456), CUGgugagca (SEQ ID NO: 1753), UCAguaagug (SEQ ID NO: 2691), AAAgugauug (SEQ ID NO: 3775), UAGgucugga (SEQ ID NO: 3776), GAGguguuuc (SEQ ID NO: 3777), AAGguaaauu (SEQ ID NO: 133), CAUguacauc (SEQ ID NO: 3778), AAGguuugaa (SEQ ID NO: 3779), CCAgcaagug (SEQ ID NO: 3780), UAGguaauaa (SEQ ID NO: 3781), GAGgcaagug (SEQ ID NO: 1859), CAAgugauuc (SEQ ID NO: 1071), CAGgucgugg (SEQ ID NO: 3782), GAAguaugcc (SEQ ID NO: 3783), UCGgugcccu (SEQ ID NO: 3784), GAGgucaguc (SEQ ID NO: 3785), CAGgugagac (SEQ ID NO: 1334), UUUgucugua (SEQ ID NO: 3786), CAGguagaua (SEQ ID NO: 3787), UGGguaucag (SEQ ID NO: 3788), UAGgugggcu (SEQ ID NO: 2616), AUGgugagau (SEQ ID NO: 3789), CAGguaacac (SEQ ID NO: 3790), CCGguauccu (SEQ ID NO: 3791), UAGguaagcu (SEQ ID NO: 2487), UCAguacauc (SEQ ID NO: 3792), UAGguuugcc (SEQ ID NO: 2642), AUGguaagaa (SEQ ID NO: 889), UUGguaagac (SEQ ID NO: 3793), CCGguuaguc (SEQ ID NO: 3794), GAGguaagaa (SEQ ID NO: 1882), UGGguaaguu (SEQ ID NO: 2844), CCGgugagaa (SEQ ID NO: 1585), CCUgugaggg (SEQ ID NO: 1608), ACGguaggag (SEQ ID NO: 590), ACAguauguc (SEQ ID NO: 3795), CAGguauuaa (SEQ ID NO: 3796), CAGguggauc (SEQ ID NO: 3797), AGAgugcgua (SEQ ID NO: 3798), AAGgugaccg (SEQ ID NO: 3799), AGAguaggug (SEQ ID NO: 687), ACUguaugua

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

3842), CUGguaaaua (SEQ ID NO: 1687), UGUguaagcg (SEQ ID NO: 3843), CAGguuaggg (SEQ ID NO: 1453), GGGgugagga (SEQ ID NO: 2280), ACAguaugug (SEQ ID NO: 3844), CCGgugggga (SEQ ID NO: 3845), GAGgucagug (SEQ ID NO: 3846), AGGguaaggu (SEQ ID NO: 3847), ACAguaagua (SEQ ID NO: 546), GGUguaaggu (SEQ ID NO: 3848), GAGguaauaa (SEQ ID NO: 1895), CAGguauucc (SEQ ID NO: 3849), CUGguauaaa (SEQ ID NO: 3850), CCGgucugug (SEQ ID NO: 3851), CAGguaacug (SEQ ID NO: 1136), GCAguaagua (SEQ ID NO: 2147), AAGguagggg (SEQ ID NO: 225), CAAguccacc (SEQ ID NO: 3852), CAAguuggug (SEQ ID NO: 3853), CAGgugcggu (SEQ ID NO: 1379), CAGguaaaau (SEQ ID NO: 3854), ACGguaagga (SEQ ID NO: 3855), UGGguaauaa (SEQ ID NO: 3856), UAGguaagug (SEQ ID NO: 2493), CCGguagguu (SEQ ID NO: 3857), AGAguaugga (SEQ ID NO: 3858), CUCgugaguc (SEQ ID NO: 3859), AAAgccggug (SEQ ID NO: 3860), UUGguaauuu (SEQ ID NO: 2970), GAGguaaaag (SEQ ID NO: 1867), CCUgugugag (SEQ ID NO: 3861), AAAguaagga (SEQ ID NO: 18), UGAgugagug (SEQ ID NO: 2800), AAGguacaug (SEQ ID NO: 180), CCGguaaaug (SEQ ID NO: 3862), CAGgugaagc (SEQ ID NO: 3863), CAGguacccg (SEQ ID NO: 1173), GAGguaaggc (SEQ ID NO: 1890), UUUguauguu (SEQ ID NO: 3049), CAGgugcucc (SEQ ID NO: 1386), UCGguagguc (SEQ ID NO: 3864), CGGgugaggc (SEQ ID NO: 3865), AAGguaauua (SEQ ID NO: 168), ACUgugaguc (SEQ ID NO: 644), AAGgucagca (SEQ ID NO: 285), GUGgugagug (SEQ ID NO: 2384), CAUguccacc (SEQ ID NO: 3866), AAGgugaccc (SEQ ID NO: 3867), CGGguuagua (SEQ ID NO: 3868), GCGguaguaa (SEQ ID NO: 3869), GCUguaggua (SEQ ID NO: 3870), CCUguugagu (SEQ ID NO: 3871), UAGgucuggc (SEQ ID NO: 2577), GAUgugagcc (SEQ ID NO: 2131), CUUgugagua (SEQ ID NO: 1802), CUGguguguu (SEQ ID NO: 1780), GAGgcaugug (SEQ ID NO: 1863), CAGgcaagag (SEQ ID NO: 1101), UUGguaagaa (SEQ ID NO: 2957), GAGguguggg (SEQ ID NO: 2075), GAGguauuuu (SEQ ID NO: 1975), CAGguaguaa (SEQ ID NO: 1224), AGGguaagac (SEQ ID NO: 3872), UUUguaggca (SEQ ID NO: 3873), AGGgugagau (SEQ ID NO: 3874), GAGguuugua (SEQ ID NO: 2110), AAGgugagug (SEQ ID NO: 349), GAGgugggag (SEQ ID NO: 2055), AAGgugagaa (SEQ ID NO: 335), CUGguaagag (SEQ ID NO: 1698), AUAguaaaga (SEQ ID NO: 3875), GAUgugaguc (SEQ ID NO: 2134), AAGgugcagg (SEQ ID NO: 3876), CAGgucuguc (SEQ ID NO: 1310), GAGgugauuu (SEQ ID NO: 3877), CAGguuggcu (SEQ ID NO: 3878), CGGguauggg (SEQ ID NO: 3879), AUGguccauc (SEQ ID NO: 3880), CCGguuggug (SEQ ID NO: 3881), GGAguaaguc (SEQ ID NO: 3882), AAUguaagga (SEQ ID NO: 488), CAGguuuguu (SEQ ID NO: 1510), UAGgugugua (SEQ ID NO: 2626), UAUgucuuug (SEQ ID NO: 3883), ACGguacuuc (SEQ ID NO: 3884), AAGgcacgcg (SEQ ID NO: 3885), CUGguaaacc (SEQ ID NO: 1684), CUUgugggua (SEQ ID NO: 3886), UGAguaaguc (SEQ ID NO: 2773), CUGgugggug (SEQ ID NO: 1773), GAGguggaga

(SEQ ID NO: 3887), GUGguggcug (SEQ ID NO: 3888), GUGguaagug (SEQ ID NO: 2353), AACgugagua (SEQ ID NO: 3889), GAAgcuguaa (SEQ ID NO: 3890), CGGguaucuu (SEQ ID NO: 3891), CAGgugucag (SEQ ID NO: 1424), AAUguacgca (SEQ ID NO: 3892), CCGgugggua (SEQ ID NO: 3893), UGGgugaggu (SEQ ID NO: 3894), AAGguauguu (SEQ ID NO: 266), CAGguauguu (SEQ ID NO: 1261), CAGguuugcu (SEQ ID NO: 1505), UUGguaaguu (SEQ ID NO: 2964), CAGguaguug (SEQ ID NO: 1231), CCUgugaaua (SEQ ID NO: 3895), GCUgugugug (SEQ ID NO: 3896), CAAguaauuc (SEQ ID NO: 1033), AGGguaaugu (SEQ ID NO: 3897), GCUgugaguc (SEQ ID NO: 2205), ACCguaaguu (SEQ ID NO: 3898), CGUguaagua (SEQ ID NO: 3899), GGGguaaguc (SEQ ID NO: 3900), AAUguaugau (SEQ ID NO: 3901), AAUgugauua (SEQ ID NO: 3902), UCAguaagaa (SEQ ID NO: 2682), CAGguccguc (SEQ ID NO: 3903), GAAguauuga (SEQ ID NO: 3904), UUGguaagga (SEQ ID NO: 2960), CAGgucgguu (SEQ ID NO: 3905), UAGguuagug (SEQ ID NO: 2635), ACGguaaaac (SEQ ID NO: 577), AAGguagguc (SEQ ID NO: 228), UACgugagua (SEQ ID NO: 3906), UUGguaagca (SEQ ID NO: 3907), GCGgugaguc (SEQ ID NO: 3908), GAAguaaggg (SEQ ID NO: 3909), CGCgugaguu (SEQ ID NO: 3910), CAGguacccc (SEQ ID NO: 3911), UCUguaagac (SEQ ID NO: 3912), GAGgugggca (SEQ ID NO: 2057), AAUguaagac (SEQ ID NO: 3913), CAGgcaaggg (SEQ ID NO: 3914), CAAguaacua (SEQ ID NO: 1020), AAAguuuguc (SEQ ID NO: 3915), CAGguacugu (SEQ ID NO: 1193), AAGgucccuc (SEQ ID NO: 303), UCGguaaguc (SEQ ID NO: 3916), UGGgugagug (SEQ ID NO: 2877), CUUgugagau (SEQ ID NO: 3917), AGAgugagcu (SEQ ID NO: 3918), UAAgugggga (SEQ ID NO: 3919), UAGguaggga (SEQ ID NO: 2522), CAGguuagcc (SEQ ID NO: 1452), AGGguaauca (SEQ ID NO: 3920), AAGguucagc (SEQ ID NO: 3921), UGGgugggug (SEQ ID NO: 2885), CAGguuguga (SEQ ID NO: 1494), AAGguaagug (SEQ ID NO: 155), CAUgugcgua (SEQ ID NO: 1543), CCGguauauu (SEQ ID NO: 3922), ACCguaugug (SEQ ID NO: 3923), CAGguauagu (SEQ ID NO: 3924), CAGguauuac (SEQ ID NO: 3925), CAGgugcagg (SEQ ID NO: 1364), GUGgugagcu (SEQ ID NO: 2381), AAGguaacau (SEQ ID NO: 135), CUGgugaugg (SEQ ID NO: 3926), AUGguaaaug (SEQ ID NO: 882), CCGgugagca (SEQ ID NO: 3927), AAGguaaacc (SEQ ID NO: 124), AAGguacugg (SEQ ID NO: 3928), GCGgucagga (SEQ ID NO: 3929), CUGgucaggg (SEQ ID NO: 3930), AAAguacguu (SEQ ID NO: 3931), AGAguagguu (SEQ ID NO: 688), AGGguaagcu (SEQ ID NO: 3932), AUUgugagua (SEQ ID NO: 1009), CCGgccacca (SEQ ID NO: 3933), GAGguaacuu (SEQ ID NO: 1881), GAGguaugaa (SEQ ID NO: 1956), CAGgucagac (SEQ ID NO: 1276), UAGgcgugug (SEQ ID NO: 2462), AGGguaaguu (SEQ ID NO: 743), CAGgcaugag (SEQ ID NO: 1111), CAGguaacgu (SEQ ID NO: 1133), CAGgcgagca (SEQ ID NO: 3934), UAGguauggu (SEQ ID NO: 2550), AGAguaggau (SEQ ID NO: 3935), CUGguuucaa (SEQ ID NO: 3936), GAGguaaacu (SEQ ID NO: 3937),

CAGgcaugca (SEQ ID NO: 1112), UUGguaaucu (SEQ ID NO: 3938), AGGgcagaau (SEQ ID NO: 3939), AUGguaaaac (SEQ ID NO: 877), GCUgcaggug (SEQ ID NO: 3940), GAAgcacgug (SEQ ID NO: 3941), CAUguaaaca (SEQ ID NO: 3942), UGGguaagau (SEQ ID NO: 2835), AGGguagcua (SEQ ID NO: 3943), AGGgugggggu (SEQ ID NO: 800), CCUguaaguu (SEQ ID NO: 1600), UGAgugaguu (SEQ ID NO: 2801), GGAguaugua (SEQ ID NO: 3944), CAGgugaccu (SEQ ID NO: 1328), AAAguacgga (SEQ ID NO: 3945), GAGguacaga (SEQ ID NO: 1906), GAUguaggua (SEQ ID NO: 2125), GGGguaauug (SEQ ID NO: 3946), UAGgugggguu (SEQ ID NO: 2617), GUGguacgua (SEQ ID NO: 3947), AAGguacagc (SEQ ID NO: 3948), GAGgugaaga (SEQ ID NO: 3949), GGGguaagca (SEQ ID NO: 2246), UGAguagguc (SEQ ID NO: 3950), GGGguaaguu (SEQ ID NO: 2253), AUUgugaguu (SEQ ID NO: 1011), UCAguaagac (SEQ ID NO: 3951), AGUgugagcu (SEQ ID NO: 834), AAGgcaaaac (SEQ ID NO: 3952), CUGgugaguc (SEQ ID NO: 1760), AAGgucucug (SEQ ID NO: 310), GAGgcugugc (SEQ ID NO: 3953), AGAgugagac (SEQ ID NO: 700), GAGgugaugu (SEQ ID NO: 2033), AGAguauggu (SEQ ID NO: 3954), UGGgugggguc (SEQ ID NO: 2884), GCUgcugagc (SEQ ID NO: 3955), CAGguagcug (SEQ ID NO: 1210), UAGgucagaa (SEQ ID NO: 3956), CCGguaggug (SEQ ID NO: 3957), GCAguaugau (SEQ ID NO: 3958), CAGguuucag (SEQ ID NO: 3959), GAGguuugcc (SEQ ID NO: 3960), GGGgugggggg (SEQ ID NO: 3961), AAGguacaua (SEQ ID NO: 179), UGGguguguu (SEQ ID NO: 2890), AGAguaaggc (SEQ ID NO: 666), GCGguuagug (SEQ ID NO: 3962), AAGgugacuu (SEQ ID NO: 334), AUGguaagau (SEQ ID NO: 892), AUGguaguug (SEQ ID NO: 3963), CAUguaagac (SEQ ID NO: 3964), CUGguaugua (SEQ ID NO: 1736), UUCguaagga (SEQ ID NO: 3965), GAAguaugac (SEQ ID NO: 3966), CGGguaauuc (SEQ ID NO: 1627), UGGguaacuu (SEQ ID NO: 2831), CAGgugccua (SEQ ID NO: 1372), CAUguagggc (SEQ ID NO: 3967), ACCgucagga (SEQ ID NO: 3968), CGUguucgau (SEQ ID NO: 3969), GAGgcaggac (SEQ ID NO: 3970), UAGguaauau (SEQ ID NO: 2496), UCGguauacu (SEQ ID NO: 3971), UAGguugugc (SEQ ID NO: 3972), CCGgugaguc (SEQ ID NO: 3973), CAGgugccaa (SEQ ID NO: 1368), CAGgugaugc (SEQ ID NO: 1352), AAGgugagga (SEQ ID NO: 343), GUGgugaggg (SEQ ID NO: 3974), UGGgucagua (SEQ ID NO: 3975), GAGgucaggg (SEQ ID NO: 1985), UAGguacgua (SEQ ID NO: 2511), GAGgcaagag (SEQ ID NO: 1857), CCUguuggua (SEQ ID NO: 3976), GAGguaucca (SEQ ID NO: 3977), UAAguaagcu (SEQ ID NO: 2419), AAGgucaguu (SEQ ID NO: 296), AAAguuaaag (SEQ ID NO: 3978), GAGgugcuau (SEQ ID NO: 3979), ACGguaaguu (SEQ ID NO: 581), CUGgugaggg (SEQ ID NO: 1757), GAGguuaugu (SEQ ID NO: 2091), CUUgugugca (SEQ ID NO: 3980), UGAgcugggg (SEQ ID NO: 3981), AAGguauagu (SEQ ID NO: 3982), UAGguaaaac (SEQ ID NO: 2464), GGGgugaggu (SEQ ID NO: 3983), GAGgcaagca (SEQ ID NO: 3984), GGAguaacgu (SEQ ID NO: 3985), AGAguaagua (SEQ ID

NO: 3986), AAAguaagua (SEQ ID NO: 21), GAGgcaacca (SEQ ID NO: 3987), UGUguaaguu (SEQ ID NO: 2909), UAGgugaggc (SEQ ID NO: 2594), ACAguaagaa (SEQ ID NO: 544), UGAguaagug (SEQ ID NO: 2774), CAAgucagua (SEQ ID NO: 1057), AGGguaaaug (SEQ ID NO: 3988), AAGguaugca (SEQ ID NO: 257), GCUgugcgug (SEQ ID NO: 3989), GAGguucgcc (SEQ ID NO: 3990), AAGgcuugca (SEQ ID NO: 3991), CAGgcaagug (SEQ ID NO: 1104), AUAguaaguc (SEQ ID NO: 3992), UUGguaggua (SEQ ID NO: 2978), GCAgcaggua (SEQ ID NO: 3993), AAGguauauc (SEQ ID NO: 243), AGCguaagcc (SEQ ID NO: 3994), CUGguucgaa (SEQ ID NO: 3995), ACGgugggug (SEQ ID NO: 612), CUGgucauug (SEQ ID NO: 3996), CAGgucagga (SEQ ID NO: 1280), CAAgugagac (SEQ ID NO: 1062), GAGguacugg (SEQ ID NO: 1919), GAGguguagu (SEQ ID NO: 3997), GAGguguccu (SEQ ID NO: 3998), CAGgugcgua (SEQ ID NO: 1380), AGUgcccuga (SEQ ID NO: 3999), AUGgugaguc (SEQ ID NO: 962), UGUgugugua (SEQ ID NO: 4000), CAGguaugcu (SEQ ID NO: 1254), CUGguacagu (SEQ ID NO: 4001), UUGguacgua (SEQ ID NO: 4002), UCUguacgua (SEQ ID NO: 4003), UAAguaauuc (SEQ ID NO: 4004), CACguaugug (SEQ ID NO: 4005), CAGgcaagua (SEQ ID NO: 1103), UCGgugagug (SEQ ID NO: 4006), GGUgugaguc (SEQ ID NO: 2315), UCUguaagcu (SEQ ID NO: 2743), AAGguucaga (SEQ ID NO: 4007), AGGguacuuc (SEQ ID NO: 4008), GCGgcagguu (SEQ ID NO: 4009), GAGgcccgug (SEQ ID NO: 4010), CAGguauaaa (SEQ ID NO: 4011), AUGgucaagu (SEQ ID NO: 4012), AAGgugagua (SEQ ID NO: 347), GUGguuuguu (SEQ ID NO: 4013), AGAgugagga (SEQ ID NO: 4014), GAGguaugac (SEQ ID NO: 1957), UAGgcgugag (SEQ ID NO: 4015), AAGguacucc (SEQ ID NO: 4016), UGAgugagga (SEQ ID NO: 2798), GAGguaugau (SEQ ID NO: 4017), GGGgucggua (SEQ ID NO: 4018), ACGguaugca (SEQ ID NO: 4019), CAGguaccac (SEQ ID NO: 1171), UAAguaccug (SEQ ID NO: 4020), AGGgugggcu (SEQ ID NO: 4021), CUGgucuguu (SEQ ID NO: 4022), UAGgucagag (SEQ ID NO: 4023), AAGguguguu (SEQ ID NO: 406), CUGgucagug (SEQ ID NO: 4024), AAGgugggac (SEQ ID NO: 4025), GUGguaguag (SEQ ID NO: 4026), CUAguuuagg (SEQ ID NO: 4027), CCCgccccau (SEQ ID NO: 4028), GCUguacugc (SEQ ID NO: 4029), GAGguaauau (SEQ ID NO: 1897), UAGguuggug (SEQ ID NO: 4030), AAGguccaac (SEQ ID NO: 4031), UAGgugagga (SEQ ID NO: 2593), GUGguaaguu (SEQ ID NO: 2354), AGUgugagag (SEQ ID NO: 831), AAUguacaug (SEQ ID NO: 497), UUGgcaggug (SEQ ID NO: 4032), UAGguuauug (SEQ ID NO: 4033), CAGguacuga (SEQ ID NO: 1191), GCGguggguc (SEQ ID NO: 4034), UGUguaagau (SEQ ID NO: 4035), GAGgugagua (SEQ ID NO: 2025), GCAgccccgg (SEQ ID NO: 4036), CAGgugcuaa (SEQ ID NO: 4037), AGUguaagag (SEQ ID NO: 815), CAGguacauc (SEQ ID NO: 4038), CAGgugggac (SEQ ID NO: 1403), AGGguaaaua (SEQ ID NO: 727), UAAguaauua (SEQ ID NO: 4039), CAGguaaccg (SEQ ID NO: 1132), AAGguuugca (SEQ ID NO: 461), UAGgugguuu (SEQ

ID NO: 4040), CAGgugaccg (SEQ ID NO: 1327), UGUguaagcu (SEQ ID NO: 4041), GGAgugaguc (SEQ ID NO: 2227), AGGguaggag (SEQ ID NO: 752), AGGgugggug (SEQ ID NO: 802), AAGgucugag (SEQ ID NO: 313), GAUguaauau (SEQ ID NO: 4042), GGGguaauua (SEQ ID NO: 4043), UAGguaggua (SEQ ID NO: 2524), GAGgcaagua (SEQ ID NO: 1858), GAGguaagga (SEQ ID NO: 1889), UAGguacuac (SEQ ID NO: 4044), UCGgugggug (SEQ ID NO: 4045), AAGgugugga (SEQ ID NO: 401), CAGgucugcc (SEQ ID NO: 1305), UAAgugagcc (SEQ ID NO: 4046), GAAguaaguu (SEQ ID NO: 1820), GAAguaagcc (SEQ ID NO: 1815), UAGgugcgac (SEQ ID NO: 4047), GAGguauggc (SEQ ID NO: 4048), GCAguaagaa (SEQ ID NO: 2145), CAGgugugga (SEQ ID NO: 1438), UUGguaacgu (SEQ ID NO: 4049), GCUguaaaaa (SEQ ID NO: 4050), UUGguuagua (SEQ ID NO: 4051), AUAguaaggg (SEQ ID NO: 4052), UUGguacuag (SEQ ID NO: 4053), CGGgcagccg (SEQ ID NO: 4054), CAGgugcugg (SEQ ID NO: 1389), UAUgugaguu (SEQ ID NO: 2673), CAGgucuggg (SEQ ID NO: 4055), UAAguaagaa (SEQ ID NO: 2415), AAGguuauua (SEQ ID NO: 4056), AGAguaaagc (SEQ ID NO: 4057), AGAgugugag (SEQ ID NO: 4058), UAGgugcgag (SEQ ID NO: 4059), CAAguaaacg (SEQ ID NO: 4060), AAGguacgua (SEQ ID NO: 4061), CUGgugagua (SEQ ID NO: 1759), CCAguaugua (SEQ ID NO: 4062), UUGgugagug (SEQ ID NO: 3006), UGAguaagua (SEQ ID NO: 2772), GAGguuagca (SEQ ID NO: 4063), GUGguaagcc (SEQ ID NO: 4064), CUGguauggc (SEQ ID NO: 1734), AAAguaacac (SEQ ID NO: 8), CAGguacuaa (SEQ ID NO: 1186), UCUguaaguu (SEQ ID NO: 2747), GAGgugaggg (SEQ ID NO: 2024), ACUgugggua (SEQ ID NO: 647), GAUguuugug (SEQ ID NO: 4065), CAGgugucaa (SEQ ID NO: 4066), CAGgucacca (SEQ ID NO: 4067), CCGgugagua (SEQ ID NO: 4068), UUGguaaaua (SEQ ID NO: 4069), CAGgugggggg (SEQ ID NO: 1411), ACUgcaggug (SEQ ID NO: 4070), UAGguauguu (SEQ ID NO: 2554), GGAgcaagug (SEQ ID NO: 4071), UCGgugccuc (SEQ ID NO: 4072), CAAguaacuu (SEQ ID NO: 4073), GAGguaacca (SEQ ID NO: 1879), CAGguaauau (SEQ ID NO: 1151), GGAguaagaa (SEQ ID NO: 4074), GAGguaccuu (SEQ ID NO: 1914), AGGguaagga (SEQ ID NO: 737), CCUgugaguc (SEQ ID NO: 1609), GAGguaaugg (SEQ ID NO: 1900), AUGguguguc (SEQ ID NO: 4075), GGGgugagua (SEQ ID NO: 4076), AGGgucaggu (SEQ ID NO: 4077), UGGguaaggg (SEQ ID NO: 2839), AGGguagguu (SEQ ID NO: 759), AUAgugaguu (SEQ ID NO: 4078), CCCguaggcu (SEQ ID NO: 4079), ACAguaugua (SEQ ID NO: 553), GACgugugua (SEQ ID NO: 4080), GCGgugagga (SEQ ID NO: 4081), CAGgugaccc (SEQ ID NO: 1326), UAAguuuagu (SEQ ID NO: 4082), ACAguugagu (SEQ ID NO: 570), CGGgugaggg (SEQ ID NO: 1639), CAGguggauu (SEQ ID NO: 1398), CGGguagagg (SEQ ID NO: 4083), UAGgugcgug (SEQ ID NO: 2608), GGGguaagaa (SEQ ID NO: 2243), GAGguggggu (SEQ ID NO: 4084), CACgugggguu (SEQ ID NO: 4085), ACGguaauug (SEQ ID NO: 4086), AGAgugaguc (SEQ ID NO: 705),

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

182), UUGguaauug (SEQ ID NO: 2969), AAGgugcuca (SEQ ID NO: 4134), AAGguucaac (SEQ ID NO: 4135), CAGguuuaca (SEQ ID NO: 4136), GCUguaagug (SEQ ID NO: 2195), AGGguauguc (SEQ ID NO: 769), GAGgucgggg (SEQ ID NO: 1996), AAGgugccug (SEQ ID NO: 363), AAGguaaaaa (SEQ ID NO: 119), GUGgugaguu (SEQ ID NO: 2385), UAGguaagaa (SEQ ID NO: 4137), AGGguauccu (SEQ ID NO: 4138), GUGguaauau (SEQ ID NO: 4139), UCUguaagua (SEQ ID NO: 2744), UGGguaugga (SEQ ID NO: 4140), AUGguaugga (SEQ ID NO: 935), GACgugagcc (SEQ ID NO: 1854), CUGguuuggc (SEQ ID NO: 4141), AUGguauauc (SEQ ID NO: 4142), AAAguaaacu (SEQ ID NO: 4143), AGCgugagug (SEQ ID NO: 721), CUGguauaga (SEQ ID NO: 4144), CAGgugggga (SEQ ID NO: 1409), AGAguauguu (SEQ ID NO: 696), UAGguacuug (SEQ ID NO: 4145), GCAguaggug (SEQ ID NO: 4146), AGUguauguc (SEQ ID NO: 4147), AAGguuaagc (SEQ ID NO: 413), CUGguggccu (SEQ ID NO: 4148), GAAgugaguc (SEQ ID NO: 1839), UUGguguaag (SEQ ID NO: 4149), CAGguaagaa (SEQ ID NO: 1138), CGGgucucgg (SEQ ID NO: 4150), GAGgugcaca (SEQ ID NO: 2035), CUCguuaguu (SEQ ID NO: 4151), AAGgugauca (SEQ ID NO: 352), UAUguaagaa (SEQ ID NO: 2649), GAGgugcuug (SEQ ID NO: 2047), CAGgugguca (SEQ ID NO: 4152), ACGguaaguc (SEQ ID NO: 4153), ACAguaaugu (SEQ ID NO: 4154), CCUguaaggu (SEQ ID NO: 4155), GAGguuaagu (SEQ ID NO: 4156), UCGguaugug (SEQ ID NO: 2725), UGGguauguu (SEQ ID NO: 2863), AAGguauuac (SEQ ID NO: 268), CAGgugaggg (SEQ ID NO: 1343), UUGguaaaca (SEQ ID NO: 4157), AAGguagugu (SEQ ID NO: 4158), GAGguguggc (SEQ ID NO: 4159), CAGguacgga (SEQ ID NO: 4160), AAGgucauca (SEQ ID NO: 4161), CAAguaggca (SEQ ID NO: 4162), CAGgugaaac (SEQ ID NO: 4163), CAGguacugc (SEQ ID NO: 1192), AAUgcaagug (SEQ ID NO: 4164), CAUguaauuc (SEQ ID NO: 4165), AAGguaugcu (SEQ ID NO: 259), CUGgugaguu (SEQ ID NO: 1762), CAGgugguuu (SEQ ID NO: 4166), UGUgugagua (SEQ ID NO: 2922), AAGgucggug (SEQ ID NO: 4167), AUGguaaauu (SEQ ID NO: 883), AGGguauuac (SEQ ID NO: 771), AGUguaugga (SEQ ID NO: 4168), AACguaagau (SEQ ID NO: 4169), GUGguaaggu (SEQ ID NO: 4170), ACUguuagua (SEQ ID NO: 4171), CAGguaucag (SEQ ID NO: 1239), AAGguuaguu (SEQ ID NO: 425), CUGgugagcu (SEQ ID NO: 1754), UUGgugagcu (SEQ ID NO: 4172), UGUguacgua (SEQ ID NO: 4173), GAGgucagcc (SEQ ID NO: 4174), GAGguagaau (SEQ ID NO: 4175), AAGguaugag (SEQ ID NO: 255), UAGguauuuc (SEQ ID NO: 2563), UGUguaacac (SEQ ID NO: 4176), AGUguaaggc (SEQ ID NO: 4177), GAGgucugcu (SEQ ID NO: 4178), AAGguuagca (SEQ ID NO: 418), CAGguaaaug (SEQ ID NO: 1127), AACguaagcu (SEQ ID NO: 4179), CAGgucugca (SEQ ID NO: 4180), CAGguauugu (SEQ ID NO: 1267), GUGguaauuc (SEQ ID NO: 2356), GAGguauaug (SEQ ID NO: 1951), GCCgugagcc (SEQ ID NO: 4181), GAGguaagag (SEQ ID NO: 1883), UGAguaugua (SEQ ID NO: 2787), CAGguaaggg

(SEQ ID NO: 1145), GAGguaaauu (SEQ ID NO: 1876), CAGgcaacuu (SEQ ID NO: 4182), UGUguaaguc (SEQ ID NO: 2908), CAGgugcgcu (SEQ ID NO: 4183), CGGguaaacc (SEQ ID NO: 4184), CCGgucaguc (SEQ ID NO: 4185), UAGgugggcg (SEQ ID NO: 4186), GCGgucaguu (SEQ ID NO: 4187), GGGgugggguc (SEQ ID NO: 4188), AGCguaauag (SEQ ID NO: 4189), ACGgugaguc (SEQ ID NO: 4190), CUGguacuug (SEQ ID NO: 1722), CAGguuggua (SEQ ID NO: 4191), AGAguaugug (SEQ ID NO: 695), CUGgugggua (SEQ ID NO: 1771), GAGguggcuu (SEQ ID NO: 4192), AUAguauuga (SEQ ID NO: 4193), UGAgucgucc (SEQ ID NO: 4194), CAGgugcucu (SEQ ID NO: 4195), UACguaauau (SEQ ID NO: 4196), GCUguccuga (SEQ ID NO: 4197), CAGgcugcac (SEQ ID NO: 4198), CUGgugcgcu (SEQ ID NO: 1766), GCGguaagaa (SEQ ID NO: 4199), UAAguuacuu (SEQ ID NO: 4200), GAAgugagug (SEQ ID NO: 1840), UAGgcaaguc (SEQ ID NO: 2460), UAAguaaaua (SEQ ID NO: 4201), ACGgugagug (SEQ ID NO: 607), CAGguagguu (SEQ ID NO: 1223), GGGguauaac (SEQ ID NO: 4202), GUUgugaguu (SEQ ID NO: 2410), CAUgugagua (SEQ ID NO: 1539), GAGgugcauu (SEQ ID NO: 4203), AAGguuugua (SEQ ID NO: 466), UCGguaaugu (SEQ ID NO: 4204), CGAguaaggg (SEQ ID NO: 1616), GAGgcacgga (SEQ ID NO: 4205), AGGgugugga (SEQ ID NO: 4206), CAGguauggu (SEQ ID NO: 1257), AAGguagaaa (SEQ ID NO: 203), CAGgugccug (SEQ ID NO: 1373), UGGguauaug (SEQ ID NO: 4207), UGAgugagac (SEQ ID NO: 4208), UGGguaauuu (SEQ ID NO: 2847), AUGguaaaua (SEQ ID NO: 881), AAGgcaaagg (SEQ ID NO: 4209), AGUguuuguu (SEQ ID NO: 4210), AUGguauugg (SEQ ID NO: 4211), CUGgugaggc (SEQ ID NO: 1756), UUGguaaaau (SEQ ID NO: 2948), ACAgugaguu (SEQ ID NO: 563), CAGgugcugu (SEQ ID NO: 4212), GAGguuaaga (SEQ ID NO: 2080), AGAguaagaa (SEQ ID NO: 659), GAGguccgcg (SEQ ID NO: 4213), GUGgugagga (SEQ ID NO: 2382), CAGgugagcc (SEQ ID NO: 1338), CAGgugacau (SEQ ID NO: 1324), AUGgcaagcu (SEQ ID NO: 4214), UCGguaauau (SEQ ID NO: 4215), CAGgcaacaa (SEQ ID NO: 4216), GGGguaggga (SEQ ID NO: 2257), CUGgucucgc (SEQ ID NO: 4217), UAGguaacga (SEQ ID NO: 4218), CGGguaaggu (SEQ ID NO: 4219), UAGguaaugc (SEQ ID NO: 4220), CAGgcaagaa (SEQ ID NO: 1099), ACAguaggua (SEQ ID NO: 4221), CAAguaugag (SEQ ID NO: 1049), GCUguucgaa (SEQ ID NO: 4222), AAGguuaugc (SEQ ID NO: 4223), GAUgugaguu (SEQ ID NO: 2136), CAGguggaga (SEQ ID NO: 1396), AGAguuaguu (SEQ ID NO: 4224), UGAgugugcg (SEQ ID NO: 4225), GAGguacagc (SEQ ID NO: 1907), CAGguaagac (SEQ ID NO: 1139), CAUgugcuuu (SEQ ID NO: 4226), AGGguguguu (SEQ ID NO: 4227), ACAguuaagg (SEQ ID NO: 4228), ACAgugaggg (SEQ ID NO: 4229), GAUguauacc (SEQ ID NO: 4230), UUAguaagcu (SEQ ID NO: 4231), CAGguaagau (SEQ ID NO: 1141), AGAgcugcgu (SEQ ID NO: 4232), GAGgcaaguu (SEQ ID NO: 1860), GAAguaagug (SEQ ID NO: 1819), AAGgugaaaa (SEQ ID NO: 4233), AAGguaccua (SEQ ID NO: 4234),

GAGguaucag (SEQ ID NO: 4235), AUGguaugua (SEQ ID NO: 4236), AAGguaugaa (SEQ ID NO: 253), UUGgugagcc (SEQ ID NO: 4237), AAGguuagga (SEQ ID NO: 420), AGGguaugua (SEQ ID NO: 768), CAGguaccga (SEQ ID NO: 4238), AGAguaaacu (SEQ ID NO: 4239), AAGgugcaua (SEQ ID NO: 4240), AAGguaaugu (SEQ ID NO: 167), CCGgugugug (SEQ ID NO: 4241), AGGguaaauu (SEQ ID NO: 729), GGGguuuggc (SEQ ID NO: 4242), CAGguacacg (SEQ ID NO: 1164), UUGguaacca (SEQ ID NO: 4243), GAGgucaggu (SEQ ID NO: 1986), UCUguuggua (SEQ ID NO: 4244), CAGguuaguu (SEQ ID NO: 1458), UUGguauguc (SEQ ID NO: 4245), AAGgugcguc (SEQ ID NO: 4246), AGGguaagaa (SEQ ID NO: 733), UUUguaagcc (SEQ ID NO: 4247), AAGgucaggu (SEQ ID NO: 292), CUGguaaacu (SEQ ID NO: 4248), UCGguaauuu (SEQ ID NO: 4249), CUGguaggcu (SEQ ID NO: 4250), GAGgucugua (SEQ ID NO: 4251), GAGguacuuu (SEQ ID NO: 1922), CUGguaaagg (SEQ ID NO: 4252), CGGgugugug (SEQ ID NO: 1650), CAGguguggu (SEQ ID NO: 4253), UCGguacguc (SEQ ID NO: 4254), CAGgugccag (SEQ ID NO: 4255), GGGgugagaa (SEQ ID NO: 2275), ACAgcuagua (SEQ ID NO: 4256), AAGguauagc (SEQ ID NO: 4257), CUGguaggag (SEQ ID NO: 4258), GCUguacgua (SEQ ID NO: 4259), AAGguaaagg (SEQ ID NO: 128), CAAgcacgag (SEQ ID NO: 4260), CUAguaagac (SEQ ID NO: 4261), CCCguaagcg (SEQ ID NO: 4262), CAAgugugag (SEQ ID NO: 1078), AUGguaaggg (SEQ ID NO: 897), AAGgugaggg (SEQ ID NO: 345), CAAguaggua (SEQ ID NO: 1041), GGUguugcug (SEQ ID NO: 2321), GAGguacugu (SEQ ID NO: 1920), UAGguaagau (SEQ ID NO: 2484), CAGgugcgaa (SEQ ID NO: 1374), GAGguccagg (SEQ ID NO: 4263), UUGguauaca (SEQ ID NO: 2982), GGAgugagua (SEQ ID NO: 2226), GAGgugagau (SEQ ID NO: 2017), AAGguggggc (SEQ ID NO: 4264), CAGguaaacg (SEQ ID NO: 4265), UCGguaacuu (SEQ ID NO: 4266), CAGguaaauu (SEQ ID NO: 1128), GAGgugcgca (SEQ ID NO: 4267), ACUgugagua (SEQ ID NO: 643), ACGgugugac (SEQ ID NO: 4268), GUGguaaguc (SEQ ID NO: 2352), CAGguaggca (SEQ ID NO: 1215), CAGgucagca (SEQ ID NO: 1277), GUGguaugug (SEQ ID NO: 4269), AAAguaucug (SEQ ID NO: 4270), CGGguaugua (SEQ ID NO: 4271), AAGguaauaa (SEQ ID NO: 157), GAGgugggga (SEQ ID NO: 2060), GCUguaggug (SEQ ID NO: 2197), GAAgugaguu (SEQ ID NO: 1841), AAAguauuua (SEQ ID NO: 4272), UAUguaagua (SEQ ID NO: 2653), ACGguaugag (SEQ ID NO: 4273), CUGgugagug (SEQ ID NO: 1761), AGAguaaaau (SEQ ID NO: 4274), GCUguauggc (SEQ ID NO: 4275), AUGguaaacc (SEQ ID NO: 879), GCAguaauaa (SEQ ID NO: 4276), UAAguauuua (SEQ ID NO: 4277), AAUgucagug (SEQ ID NO: 515), AUUgcaggag (SEQ ID NO: 4278), CCGguaagaa (SEQ ID NO: 4279), AAGgcaaguu (SEQ ID NO: 101), GAGguuuguc (SEQ ID NO: 4280), AAGguaacug (SEQ ID NO: 139), AAAguaugag (SEQ ID NO: 4281), GAUguuagua (SEQ ID NO: 4282), CAGguggguc (SEQ ID NO: 1414), AAGguaccga (SEQ ID NO: 4283), CCAguaauua (SEQ ID

NO: 4284), GUGguaugcg (SEQ ID NO: 4285), AUGgugcgcu (SEQ ID NO: 4286), CAGgucuaug (SEQ ID NO: 4287), AAGguauuua (SEQ ID NO: 274), CUAguaagau (SEQ ID NO: 4288), AGAguaauuu (SEQ ID NO: 675), GAGguaacgu (SEQ ID NO: 4289), AAGguagcca (SEQ ID NO: 212), CUGgucccgg (SEQ ID NO: 4290), GAGguccuuc (SEQ ID NO: 4291), ACGgucaccc (SEQ ID NO: 4292), AAGguaauac (SEQ ID NO: 158), CAGgugcaug (SEQ ID NO: 1367), AUGguaauag (SEQ ID NO: 4293), UUUguaacac (SEQ ID NO: 4294), UGGguaugau (SEQ ID NO: 4295), CAGgcccccc (SEQ ID NO: 4296), AGAguaguaa (SEQ ID NO: 4297), AGUguaagaa (SEQ ID NO: 814), GAAguauguu (SEQ ID NO: 1833), CAGgugugca (SEQ ID NO: 1434), UUGgugaggg (SEQ ID NO: 3003), UGGguugguu (SEQ ID NO: 4298), CAGguacgua (SEQ ID NO: 1184), GAGgugcggc (SEQ ID NO: 4299), UCUguacggg (SEQ ID NO: 4300), CGGgugcgug (SEQ ID NO: 4301), UACguaagug (SEQ ID NO: 2455), CAUguaagga (SEQ ID NO: 4302), CAGgugacgg (SEQ ID NO: 1329), GAUguaugcu (SEQ ID NO: 4303), UCUgcaauuc (SEQ ID NO: 4304), UGAguaaggc (SEQ ID NO: 2770), GAGguauauu (SEQ ID NO: 1952), AGAgugaguu (SEQ ID NO: 707), AAGguaagcu (SEQ ID NO: 148), UAGgugaagu (SEQ ID NO: 2580), CAGguuagua (SEQ ID NO: 1455), UAUguaagug (SEQ ID NO: 2655), UUGgugggggg (SEQ ID NO: 4305), UGAgcucaaa (SEQ ID NO: 4306), UCGguaugua (SEQ ID NO: 4307), UAAguaugcc (SEQ ID NO: 4308), AAUguaagua (SEQ ID NO: 489), CAGguuugca (SEQ ID NO: 4309), ACGgugagag (SEQ ID NO: 4310), CAGguguuuu (SEQ ID NO: 4311), GUGgugagcc (SEQ ID NO: 4312), AGGguacaua (SEQ ID NO: 4313), UAGguaaccc (SEQ ID NO: 4314), GUGgucagua (SEQ ID NO: 4315), CUGgugagcc (SEQ ID NO: 4316), CAGgugcuua (SEQ ID NO: 1390), AUAgucguga (SEQ ID NO: 4317), AUAgugagug (SEQ ID NO: 862), GAGgucaaaa (SEQ ID NO: 4318), CGUguagcuu (SEQ ID NO: 4319), CAGguguuug (SEQ ID NO: 4320), CAGguuggac (SEQ ID NO: 4321), CAGguaagcu (SEQ ID NO: 4322), AGGgucagaa (SEQ ID NO: 4323), CACguauguc (SEQ ID NO: 4324), CACgugagug (SEQ ID NO: 1098), GGGguacgga (SEQ ID NO: 4325), AAGgcaggac (SEQ ID NO: 4326), GAGgugaagc (SEQ ID NO: 4327), GAGguuugaa (SEQ ID NO: 4328), CAGguaagug (SEQ ID NO: 1148), CAGguaacca (SEQ ID NO: 1131), CAGguacucc (SEQ ID NO: 1189), AAGgugcuuu (SEQ ID NO: 371), GAGguaaaua (SEQ ID NO: 1873), GAGgcaggug (SEQ ID NO: 4329), GAGguucgga (SEQ ID NO: 4330), CAGguauuug (SEQ ID NO: 1270), CAGguaaaua (SEQ ID NO: 1125), CAGgugaugu (SEQ ID NO: 1354), CAGgugauac (SEQ ID NO: 4331), GAGgugaggc (SEQ ID NO: 2023), AGGgugggggg (SEQ ID NO: 4332), UAAguaaguu (SEQ ID NO: 2425), UGGgugaaca (SEQ ID NO: 4333), UAGguacugc (SEQ ID NO: 4334), CAGgcuccug (SEQ ID NO: 4335), AGGguaggca (SEQ ID NO: 753), CAGgugcccg (SEQ ID NO: 1371), GAGguacauc (SEQ ID NO: 4336), AGGgugugug (SEQ ID NO: 804), AAGguaguaa (SEQ ID NO: 231), UGGguaugag (SEQ ID NO: 2859), GGGgugugug

(SEQ ID NO: 2294), CUAguaggug (SEQ ID NO: 4337), GAGgcaagga (SEQ ID NO: 4338), AAGgcaagac (SEQ ID NO: 4339), AAAgugcggu (SEQ ID NO: 4340), AAGguugguu (SEQ ID NO: 450), GAGguuaaug (SEQ ID NO: 4341), UUGgugaguc (SEQ ID NO: 3005), UCGguuagcu (SEQ ID NO: 2738), GCAguaagca (SEQ ID NO: 4342), AAGgcaagca (SEQ ID NO: 4343), ACAguaagcu (SEQ ID NO: 4344), GAGguaacag (SEQ ID NO: 1878), AAAguacgua (SEQ ID NO: 4345), GAGguaauac (SEQ ID NO: 1896), UUGguaggug (SEQ ID NO: 2980), CUGguuaguc (SEQ ID NO: 4346), GAGgugacgc (SEQ ID NO: 4347), ACAguaagga (SEQ ID NO: 4348), AAUguacuua (SEQ ID NO: 4349), GGGguacagu (SEQ ID NO: 4350), CGUguaugug (SEQ ID NO: 4351), UCCguagguu (SEQ ID NO: 4352), GAGguggucg (SEQ ID NO: 4353), UCAgugaguc (SEQ ID NO: 4354), AAAguaagca (SEQ ID NO: 15), GAGgucuggu (SEQ ID NO: 1999), GAGguaauua (SEQ ID NO: 4355), GUAguaagua (SEQ ID NO: 2323), AAGgugggga (SEQ ID NO: 382), UCUgugagca (SEQ ID NO: 4356), GAAguucgug (SEQ ID NO: 4357), ACGgugaggc (SEQ ID NO: 4358), UCAgugagua (SEQ ID NO: 2699), UAGguaguug (SEQ ID NO: 4359), GGUgucuggg (SEQ ID NO: 4360), GGGguaagug (SEQ ID NO: 2252), GAGgugggguu (SEQ ID NO: 2066), UGUgugaguu (SEQ ID NO: 4361), CAUguaagua (SEQ ID NO: 1522), AAGguaggug (SEQ ID NO: 229), AAUguaggag (SEQ ID NO: 4362), GAGgcacguc (SEQ ID NO: 4363), CAAguacauu (SEQ ID NO: 4364), UUGguacaga (SEQ ID NO: 4365), GAGguaguag (SEQ ID NO: 1941), AAAgugaggg (SEQ ID NO: 57), UUGgucagug (SEQ ID NO: 4366), AGGgugaguc (SEQ ID NO: 796), CAGgugaaca (SEQ ID NO: 1317), GGUgugggcc (SEQ ID NO: 4367), CGGgugagcu (SEQ ID NO: 4368), GGGgugaguc (SEQ ID NO: 2283), ACAgugagag (SEQ ID NO: 4369), AGGgugaggu (SEQ ID NO: 794), GCUguaaguc (SEQ ID NO: 2194), AUAguagguu (SEQ ID NO: 4370), CAGgcaugug (SEQ ID NO: 1114), AAGguaaguu (SEQ ID NO: 156), CAGguccgug (SEQ ID NO: 4371), GAGgcaggua (SEQ ID NO: 4372), AUGguggaag (SEQ ID NO: 4373), AUGgugggcg (SEQ ID NO: 4374), GAGgugagaa (SEQ ID NO: 2014), AGUgugagca (SEQ ID NO: 832), UUGguaagua (SEQ ID NO: 2962), CAAguaagca (SEQ ID NO: 4375), GGUgugagcu (SEQ ID NO: 2313), CCCgugggua (SEQ ID NO: 4376), CAGguagaau (SEQ ID NO: 4377), CAGgcugagc (SEQ ID NO: 4378), CUGguggccc (SEQ ID NO: 4379), UGAguaagag (SEQ ID NO: 4380), CACguuagcu (SEQ ID NO: 4381), AAGgugaguc (SEQ ID NO: 348), AAGguagcuc (SEQ ID NO: 4382), UCGgugaguu (SEQ ID NO: 4383), GAGgcccuuc (SEQ ID NO: 4384), CAGguuaugc (SEQ ID NO: 4385), CCUguaagcu (SEQ ID NO: 4386), CAGgucuccu (SEQ ID NO: 4387), UAGguaggcu (SEQ ID NO: 4388), GGGguagggg (SEQ ID NO: 4389), AAGguaguga (SEQ ID NO: 4390), GAGguuguug (SEQ ID NO: 4391), CAGguugguu (SEQ ID NO: 1489), AAAguaagcc (SEQ ID NO: 16), ACAgugagug (SEQ ID NO: 562), UGGgugugau (SEQ ID NO: 4392), CCCguaacua (SEQ ID NO: 4393), AAGguguugc (SEQ ID NO: 408),

AAAgcuggug (SEQ ID NO: 4394), GAGguauagu (SEQ ID NO: 4395), ACGguaagag (SEQ ID NO: 4396), AUGguacggu (SEQ ID NO: 913), GAGgccaguu (SEQ ID NO: 4397), GAGguaugcg (SEQ ID NO: 1960), UCGgugggag (SEQ ID NO: 4398), AAGguggaua (SEQ ID NO: 372), CCAguguggc (SEQ ID NO: 4399), AGGguaagug (SEQ ID NO: 742), UCUguagguc (SEQ ID NO: 4400), CAGgcaagga (SEQ ID NO: 1102), CGGguaauuu (SEQ ID NO: 1628), AUUgugaguc (SEQ ID NO: 1010), CAGguaaacc (SEQ ID NO: 1121), AAGgucaauu (SEQ ID NO: 4401), AAGgugaaua (SEQ ID NO: 327), GUCguaagaa (SEQ ID NO: 4402), GCGguaaguc (SEQ ID NO: 4403), CUGguagagc (SEQ ID NO: 4404), GAGgucgguc (SEQ ID NO: 4405), CAGguaaaca (SEQ ID NO: 1120), AAGgcaagga (SEQ ID NO: 98), CAGgucgucu (SEQ ID NO: 4406), GGGguagggc (SEQ ID NO: 4407), CUGguacuaa (SEQ ID NO: 1721), GAGguagcug (SEQ ID NO: 1929), CUUgucagcu (SEQ ID NO: 4408), UAGguaaggc (SEQ ID NO: 2489), CUGguauuac (SEQ ID NO: 4409), UAAguacguc (SEQ ID NO: 4410), AAGguaagcc (SEQ ID NO: 146), ACGgugaaag (SEQ ID NO: 4411), CCAgccaaua (SEQ ID NO: 4412), CAGguuuguc (SEQ ID NO: 4413), AAGguauaau (SEQ ID NO: 239), AAGgucuuag (SEQ ID NO: 4414), AGGgugagcu (SEQ ID NO: 791), AAGguuaggg (SEQ ID NO: 4415), CGGguaaauu (SEQ ID NO: 4416), CAGguaacgg (SEQ ID NO: 4417), AGAgugugua (SEQ ID NO: 4418), ACAguaaguu (SEQ ID NO: 549), GAUguaauuu (SEQ ID NO: 4419), GAGguaggga (SEQ ID NO: 1934), UUGgcaagug (SEQ ID NO: 2945), AAAgugagga (SEQ ID NO: 4420), AAGguagugc (SEQ ID NO: 234), AGAguaauuc (SEQ ID NO: 674), GGAguaaaua (SEQ ID NO: 4421), GUGguaccca (SEQ ID NO: 4422), CAGguauugc (SEQ ID NO: 4423), GAUgugaggg (SEQ ID NO: 4424), CAAguaaauc (SEQ ID NO: 1017), CAGgugucuc (SEQ ID NO: 1428), AAGguaacag (SEQ ID NO: 4425), UUGguaaaag (SEQ ID NO: 4426), CAGguaucau (SEQ ID NO: 1240), ACGgugagac (SEQ ID NO: 4427), CUGguaugac (SEQ ID NO: 4428), CAGguucacu (SEQ ID NO: 4429), GAGgugauca (SEQ ID NO: 4430), AGUguaaguc (SEQ ID NO: 4431), AACguaagua (SEQ ID NO: 4432), AAAgugagug (SEQ ID NO: 60), GAGguacagg (SEQ ID NO: 4433), CAAguaauga (SEQ ID NO: 4434), GAUguaagga (SEQ ID NO: 4435), UCAguucccc (SEQ ID NO: 4436), GCGguaagga (SEQ ID NO: 4437), UAGguacuaa (SEQ ID NO: 4438), AAGgugaaag (SEQ ID NO: 321), ACUguaagug (SEQ ID NO: 4439), UGGguaugug (SEQ ID NO: 2862), AUGguaacag (SEQ ID NO: 884), CAGguagggu (SEQ ID NO: 1219), ACAguaagug (SEQ ID NO: 548), AAGgugcucc (SEQ ID NO: 366), AAGgugugcu (SEQ ID NO: 4440), AAGgugguga (SEQ ID NO: 4441), ACGgugcgcc (SEQ ID NO: 4442), AAGguauugc (SEQ ID NO: 4443), GGGguaugug (SEQ ID NO: 2267), CAGgugggcu (SEQ ID NO: 1408), GAGguauguu (SEQ ID NO: 1968), AACgugaaua (SEQ ID NO: 4444), CAGguaaugg (SEQ ID NO: 1154), UAGguaugau (SEQ ID NO: 4445), CAGgcaggug (SEQ ID NO: 1108), GGGguugguc (SEQ ID NO: 4446), AAGguauggg (SEQ ID

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

(SEQ ID NO: 4490), UAAguuauuc (SEQ ID NO: 4491), UAUguaagau (SEQ ID NO: 2650), AAGguaguuu (SEQ ID NO: 237), CAGgugguau (SEQ ID NO: 4492), GUGguaauga (SEQ ID NO: 2355), AAGgugauuu (SEQ ID NO: 359), CAGgugaagu (SEQ ID NO: 4493), GUAguaauua (SEQ ID NO: 4494), AUGguuggug (SEQ ID NO: 4495), CCAguaagug (SEQ ID NO: 1557), UAGgugagag (SEQ ID NO: 2589), AUGgugaggc (SEQ ID NO: 959), AAAguuagug (SEQ ID NO: 72), AAGgugccuu (SEQ ID NO: 4496), UAGguaugag (SEQ ID NO: 2546), CAGgugugac (SEQ ID NO: 1431), CUGguggguu (SEQ ID NO: 1774), AUGguaagga (SEQ ID NO: 896), UCUguaagaa (SEQ ID NO: 2740), UCCgugaguu (SEQ ID NO: 4497), AAAgcaggua (SEQ ID NO: 4498), UAUgugagug (SEQ ID NO: 2672), CAGguggagg (SEQ ID NO: 4499), CAGguuagac (SEQ ID NO: 4500), AUAguaagac (SEQ ID NO: 846), AAGguguugu (SEQ ID NO: 4501), GAGgucugug (SEQ ID NO: 4502), AAGguaagau (SEQ ID NO: 144), CAUguaaguu (SEQ ID NO: 1524), CUGguaauua (SEQ ID NO: 4503), CAGguaggcg (SEQ ID NO: 4504), AGAguaaguc (SEQ ID NO: 669), UGGgugagga (SEQ ID NO: 2872), AAUguaggua (SEQ ID NO: 4505), UAGguuagca (SEQ ID NO: 4506), GGGguaggua (SEQ ID NO: 2258), GAGguauugc (SEQ ID NO: 4507), AUUguacaca (SEQ ID NO: 4508), GAAguaggua (SEQ ID NO: 4509), GGAguaagcu (SEQ ID NO: 2212), UAGguaugug (SEQ ID NO: 2553), GAGgugaaua (SEQ ID NO: 2007), GAGgugggau (SEQ ID NO: 2056), AAGguaaucu (SEQ ID NO: 163), GGUgugaguu (SEQ ID NO: 4510), AACgugaguu (SEQ ID NO: 4511), GAGguaaccg (SEQ ID NO: 4512), UAGguaagga (SEQ ID NO: 2488), AUUguaagaa (SEQ ID NO: 4513), UGGgugagca (SEQ ID NO: 2870), AAGguaaggc (SEQ ID NO: 150), CCAguaucgu (SEQ ID NO: 4514), CCGgugggug (SEQ ID NO: 4515), GAGguagugu (SEQ ID NO: 4516), ACGgugggaa (SEQ ID NO: 4517), GAGgugaccu (SEQ ID NO: 2011), CACguaugua (SEQ ID NO: 4518), AGGgugggga (SEQ ID NO: 799), AAUguaaguc (SEQ ID NO: 490), AAAguuaagu (SEQ ID NO: 70), CAUgugagug (SEQ ID NO: 1541), AGAguauguc (SEQ ID NO: 694), GCGguaugac (SEQ ID NO: 4519), CGGgugaguu (SEQ ID NO: 1643), CCGguauuuu (SEQ ID NO: 4520), GAGguagaac (SEQ ID NO: 4521), UAGguaugaa (SEQ ID NO: 2545), CAGgcgcgug (SEQ ID NO: 4522), CAAguaaguc (SEQ ID NO: 1027), AGUguaagau (SEQ ID NO: 816), AAGguucuac (SEQ ID NO: 4523), CCAguaagua (SEQ ID NO: 1555), GAGguagcag (SEQ ID NO: 4524), CAGgucuguu (SEQ ID NO: 1312), CAGguacaau (SEQ ID NO: 1162), CCGguaaaga (SEQ ID NO: 1574), UAAgugcugu (SEQ ID NO: 4525), AGGgugagaa (SEQ ID NO: 786), CUCguaaggu (SEQ ID NO: 4526), CAGgucagcu (SEQ ID NO: 4527), CAGguaaggc (SEQ ID NO: 1144), AGGgugcagg (SEQ ID NO: 4528), GAGgugaaac (SEQ ID NO: 4529), AGGguaagua (SEQ ID NO: 740), AAUguaugcc (SEQ ID NO: 4530), AAGguaagca (SEQ ID NO: 145), ACGguacggu (SEQ ID NO: 587), AAGguaauga (SEQ ID NO: 164), UCUgcucaau (SEQ ID NO: 4531), ACGguaaugu (SEQ ID NO: 4532),

AAGguaguug (SEQ ID NO: 4533), ACGguaagug (SEQ ID NO: 580), CAGgugauga (SEQ ID NO: 4534), GAGguaacac (SEQ ID NO: 4535), GAGguaggua (SEQ ID NO: 1937), CAGguaccuu (SEQ ID NO: 1179), CAGguaauaa (SEQ ID NO: 1150), UUGgugggug (SEQ ID NO: 3016), CUGguaauga (SEQ ID NO: 1710), UAGguaaguc (SEQ ID NO: 2492), AGGgugugac (SEQ ID NO: 4536), GAGgcaauaa (SEQ ID NO: 4537), GUGguaaagc (SEQ ID NO: 4538), CUGgugggcg (SEQ ID NO: 4539), GAUguauguu (SEQ ID NO: 2128), AGGgugagac (SEQ ID NO: 787), UCGgucagca (SEQ ID NO: 4540), AUGgugauua (SEQ ID NO: 4541), CGAgugugua (SEQ ID NO: 4542), CAGguuggug (SEQ ID NO: 1488), AGCgcaagua (SEQ ID NO: 4543), UGGguacguu (SEQ ID NO: 4544), GAGguauuug (SEQ ID NO: 1974), AGUguacaua (SEQ ID NO: 4545), AUGguaagua (SEQ ID NO: 898), ACAguagguu (SEQ ID NO: 4546), AAGgugagag (SEQ ID NO: 337), UUGgugaagu (SEQ ID NO: 4547), AAAguaugua (SEQ ID NO: 43), UGGguaagga (SEQ ID NO: 4548), UAGgugccuu (SEQ ID NO: 4549), y CCUgugggug (SEQ ID NO: 4550).

Secuencias de genes ejemplares adicionales y secuencias del sitio de empalme (por ejemplo, secuencias del sitio de empalme en 5') incluyen UCCguaaguu (SEQ ID NO: 4551), GUGguaaacg (SEQ ID NO: 4552), CGGgugcggu (SEQ ID NO: 4553), CAUguacuuc (SEQ ID NO: 4554), AGAguaaagg (SEQ ID NO: 4555), CGCgugagua (SEQ ID NO: 4556), AGAgugggca (SEQ ID NO: 4557), AGAguaagcc (SEQ ID NO: 4558), AGAguaaaca (SEQ ID NO: 4559), GUGguuauga (SEQ ID NO: 4560), AGGguaauaa (SEQ ID NO: 4561), UGAguaagac (SEQ ID NO: 4562), AGAguuuguu (SEQ ID NO: 4563), CGGgucugca (SEQ ID NO: 4564), CAGguaaguc (SEQ ID NO: 4565), AAGguagaau (SEQ ID NO: 4566), CAGgucccuc (SEQ ID NO: 4567), AGAguaaugg (SEQ ID NO: 4568), GAGgucuaag (SEQ ID NO: 4569), AGAguagagu (SEQ ID NO: 4570), AUGgucagua (SEQ ID NO: 4571), GAGgccuggg (SEQ ID NO: 4572), AAGguguggc (SEQ ID NO: 4573), AGAgugaucu (SEQ ID NO: 4574), AAGguaucca (SEQ ID NO: 4575), UUCguaagua (SEQ ID NO: 4576), UAAgugggug (SEQ ID NO: 4577), GCCgugaacg (SEQ ID NO: 4578), GAGguugugg (SEQ ID NO: 4579), UAUguaugca (SEQ ID NO: 4580), UGUguaacaa (SEQ ID NO: 4581), AGGguauuag (SEQ ID NO: 4582), UGAguauauc (SEQ ID NO: 4583), AGAguuugug (SEQ ID NO: 4584), GAGgucgcug (SEQ ID NO: 4585), GAGgucaucg (SEQ ID NO: 4586), ACGguaaagc (SEQ ID NO: 4587), UGAguacuug (SEQ ID NO: 4588), CGAgucgccg (SEQ ID NO: 4589), CUGguacguc (SEQ ID NO: 4590), AGGguauugc (SEQ ID NO: 4591), GAAgugaaug (SEQ ID NO: 4592), CAGaugaguc (SEQ ID NO: 4593), UGGguauugg (SEQ ID NO: 4594), UGAguaaaga (SEQ ID NO: 4595), GUGguuccug (SEQ ID NO: 4596), UGAgcaagua (SEQ ID NO: 4597), UAUguaagag (SEQ ID NO: 4598), AAGgucuugc (SEQ ID NO: 4599), AAAgcaugug (SEQ ID NO: 4600), AGAguacagu (SEQ ID NO: 4601), GUGguaaucc (SEQ ID NO: 4602), CAGguagagg (SEQ ID NO: 4603), AAGguacaac (SEQ ID NO: 4604),

UGGgcagcau (SEQ ID NO: 4605), CCGgucauca (SEQ ID NO: 4606), CCGguuugua (SEQ ID NO: 4607), UGAguaaggg (SEQ ID NO: 4608), GAAguaugua (SEQ ID NO: 4609), GGGguagcuc (SEQ ID NO: 4610), GCUguacaua (SEQ ID NO: 4611), CUGgucucuu (SEQ ID NO: 4612), GUGguaaaug (SEQ ID NO: 4613), AUCguaagug (SEQ ID NO: 4614), GAGgcaugua (SEQ ID NO: 4615), AAGgucuccc (SEQ ID NO: 4616), UGGgugcguu (SEQ ID NO: 4617), UGUguagguu (SEQ ID NO: 4618), GAAgugagca (SEQ ID NO: 4619), GGUguaauuu (SEQ ID NO: 4620), CUGgugaaau (SEQ ID NO: 4621), AUCguaaguc (SEQ ID NO: 4622), AGAguaaucc (SEQ ID NO: 4623), GGAguagguc (SEQ ID NO: 4624), GAGguaccaa (SEQ ID NO: 4625), CUUguaggug (SEQ ID NO: 4626), AAGguauaag (SEQ ID NO: 4627), AGAguuggua (SEQ ID NO: 4628), AUGguuugug (SEQ ID NO: 4629), UGGgucagau (SEQ ID NO: 4630), AGAguaggac (SEQ ID NO: 4631), AGAguagugu (SEQ ID NO: 4632), AGAguaggag (SEQ ID NO: 4633), CAGgucucua (SEQ ID NO: 4634), AAGguggaug (SEQ ID NO: 4635), UGGguaucaa (SEQ ID NO: 4636), GAUguaugga (SEQ ID NO: 4637), AAGguguuuc (SEQ ID NO: 4638), GCAguguaaa (SEQ ID NO: 4639), UUAguaugua (SEQ ID NO: 4640), UCUguaugca (SEQ ID NO: 4641), AAUguaaaau (SEQ ID NO: 4642), AGAguaaauu (SEQ ID NO: 4643), GGGguacuuu (SEQ ID NO: 4644), GAAguuugau (SEQ ID NO: 4645), AAAguagauu (SEQ ID NO: 4646), UGUguagagu (SEQ ID NO: 4647), UGGguaagcg (SEQ ID NO: 4648), CGGguucagg (SEQ ID NO: 4649), AGGguacgac (SEQ ID NO: 4650), UCGguaagaa (SEQ ID NO: 4651), AGGguuggca (SEQ ID NO: 4652), AAAguacagu (SEQ ID NO: 4653), UAAguuaagg (SEQ ID NO: 4654), AUGguaaugu (SEQ ID NO: 4655), GUGguuuuac (SEQ ID NO: 4656), AGAguaacaa (SEQ ID NO: 4657), AAGguagccc (SEQ ID NO: 4658), GCGgugaggc (SEQ ID NO: 4659), AUGguucagc (SEQ ID NO: 4660), AAGguacuua (SEQ ID NO: 4661), AAGguccgug (SEQ ID NO: 4662), UAGguaagcg (SEQ ID NO: 4663), AUGguaccuu (SEQ ID NO: 4664), GCCguggugg (SEQ ID NO: 4665), CUGgugcguc (SEQ ID NO: 4666), CAGguggaaa (SEQ ID NO: 4667), AAAgucugua (SEQ ID NO: 4668), GAGguaaccc (SEQ ID NO: 4669), AGAguauggg (SEQ ID NO: 4670), UAUgccccug (SEQ ID NO: 4671), AAGgugccag (SEQ ID NO: 4672), ACGgugcggc (SEQ ID NO: 4673), AGGguacuga (SEQ ID NO: 4674), AGAguaagcg (SEQ ID NO: 4675), CUGgcaaggg (SEQ ID NO: 4676), CCAgugugug (SEQ ID NO: 4677), GAGguagacg (SEQ ID NO: 4678), CGGgugcggg (SEQ ID NO: 4679), GAUguaagcu (SEQ ID NO: 4680), AUUguauuua (SEQ ID NO: 4681), UGCgugagug (SEQ ID NO: 4682), CUGgucuaua (SEQ ID NO: 4683), GAGgugcuag (SEQ ID NO: 4684), GAGgugccau (SEQ ID NO: 4685), CAGguacguc (SEQ ID NO: 4686), GAGguucagc (SEQ ID NO: 4687), AACguaagaa (SEQ ID NO: 4688), AGAguaguac (SEQ ID NO: 4689), AAGguaacgg (SEQ ID NO: 4690), UAGgugugac (SEQ ID NO: 4691), CCGguaauag (SEQ ID NO: 4692), CAGguaccag (SEQ ID NO: 4693), UUUguaauug (SEQ ID NO: 4694), AAUguacgaa (SEQ ID

NO: 4695), CAGguaauga (SEQ ID NO: 4696), AUCgucaagg (SEQ ID NO: 4697), CUGguagaug (SEQ ID NO: 4698), GGGgugcagu (SEQ ID NO: 4699), AGUgugagaa (SEQ ID NO: 4700), GGGguuuuau (SEQ ID NO: 4701), CCUgucccu (SEQ ID NO: 4702), AUUgugaagu (SEQ ID NO: 4703), AAGguaaacg (SEQ ID NO: 4704), UACgucgugg (SEQ ID NO: 4705), AAGgugccau (SEQ ID NO: 4706), GGGgucccag (SEQ ID NO: 4707), UAUguauggu (SEQ ID NO: 4708), CGGguaauua (SEQ ID NO: 4709), CGGguacucc (SEQ ID NO: 4710), CAGgugacuu (SEQ ID NO: 4711), AGUgugggu (SEQ ID NO: 4712), AGAguauggc (SEQ ID NO: 4713), AAGgccaaca (SEQ ID NO: 4714), AAAgcaagua (SEQ ID NO: 4715), UCAguagguc (SEQ ID NO: 4716), GUGguggcgg (SEQ ID NO: 4717), CAUguauccu (SEQ ID NO: 4718), UCGgugagcc (SEQ ID NO: 4719), AUAguugggu (SEQ ID NO: 4720), AAUguuagcu (SEQ ID NO: 4721), AUGgugaaug (SEQ ID NO: 4722), CGGguaaugu (SEQ ID NO: 4723), UCUguaggug (SEQ ID NO: 4724), CCGgugaggc (SEQ ID NO: 4725), UGAguccacu (SEQ ID NO: 4726), CUAguaagag (SEQ ID NO: 4727), CGGgugggc (SEQ ID NO: 4728), CGAguaagca (SEQ ID NO: 4729), UGUgccaauu (SEQ ID NO: 4730), UCGguaagcc (SEQ ID NO: 4731), UAUguaggug (SEQ ID NO: 4732), UUGgugggcc (SEQ ID NO: 4733), GAGgcugggc (SEQ ID NO: 4734), AGAguaacuu (SEQ ID NO: 4735), ACGguagguc (SEQ ID NO: 4736), CAGgcccaga (SEQ ID NO: 4737), CCGgugggu (SEQ ID NO: 4738), AAGgugacgg (SEQ ID NO: 4739), GGGguacagc (SEQ ID NO: 4740), CAUguaaguc (SEQ ID NO: 4741), AUUgugagaa (SEQ ID NO: 4742), UGUguaagga (SEQ ID NO: 4743), UUUguaagau (SEQ ID NO: 4744), AGGgucauuu (SEQ ID NO: 4745), UGGguuuguu (SEQ ID NO: 4746), CGAguaagcc (SEQ ID NO: 4747), GUGgugugua (SEQ ID NO: 4748), AUGguauaac (SEQ ID NO: 4749), UGGguacgua (SEQ ID NO: 4750), AAAguagagu (SEQ ID NO: 4751), UCGguaacug (SEQ ID NO: 4752), AGAguaauga (SEQ ID NO: 4753), AUGgugggguc (SEQ ID NO: 4754), AGAguaauau (SEQ ID NO: 4755), CAGguacugg (SEQ ID NO: 4756), UAAgucaguu (SEQ ID NO: 4757), GCGguagaga (SEQ ID NO: 4758), AAGgugaugg (SEQ ID NO: 4759), ACAguauguu (SEQ ID NO: 4760), GAUguacguc (SEQ ID NO: 4761), UAGguuucuc (SEQ ID NO: 4762), GAGgcauggg (SEQ ID NO: 4763), AUAgcuaagu (SEQ ID NO: 4764), GUAgucugua (SEQ ID NO: 4765), AAGgugaacg (SEQ ID NO: 4766), GUGguggucg (SEQ ID NO: 4767), GAGguugauc (SEQ ID NO: 4768), UGAgugggu (SEQ ID NO: 4769), ACUguacgug (SEQ ID NO: 4770), CUGgugacug (SEQ ID NO: 4771), CAAguuaagc (SEQ ID NO: 4772), GAGguaccca (SEQ ID NO: 4773), AACguaacuu (SEQ ID NO: 4774), CAGguuacua (SEQ ID NO: 4775), AGAguuaguc (SEQ ID NO: 4776), UGGgcacguc (SEQ ID NO: 4777), AGUguauggu (SEQ ID NO: 4778), AAGguugcaa (SEQ ID NO: 4779), CAGguuguua (SEQ ID NO: 4780), AAGgcauccc (SEQ ID NO: 4781), GAUguaaggc (SEQ ID NO: 4782), AGGguacggg (SEQ ID NO: 4783), GAGgucaaag (SEQ ID NO: 4784), CAAgugagcg (SEQ ID NO: 4785), AGAguaaucu

(SEQ ID NO: 4786), UCGguagcug (SEQ ID NO: 4787), AAAguaguag (SEQ ID NO: 4788), CAGguucguc (SEQ ID NO: 4789), CGUguaugaa (SEQ ID NO: 4790), AGUguaaaaa (SEQ ID NO: 4791), AAGgucucac (SEQ ID NO: 4792), UAGguggagc (SEQ ID NO: 4793), UGAguaggug (SEQ ID NO: 4794), AGAguaugcc (SEQ ID NO: 4795), GAGguugcau (SEQ ID NO: 4796), CAAguaagag (SEQ ID NO: 4797), UCUgugugcc (SEQ ID NO: 4798), GAGgugaugc (SEQ ID NO: 4799), GGGgugauaa (SEQ ID NO: 4800), CCCgugagcc (SEQ ID NO: 4801), AGAguaacug (SEQ ID NO: 4802), GCGguaagua (SEQ ID NO: 4803), AGAguacauc (SEQ ID NO: 4804), UCGgucuggg (SEQ ID NO: 4805), UAAguaucuc (SEQ ID NO: 4806), GGCguagguu (SEQ ID NO: 4807), AGAguacgcc (SEQ ID NO: 4808), GAUgucuucu (SEQ ID NO: 4809), AGGgcaaggu (SEQ ID NO: 4810), CGAguaugau (SEQ ID NO: 4811), AUGguagagu (SEQ ID NO: 4812), CAAguacgag (SEQ ID NO: 4813), UCGguaugau (SEQ ID NO: 4814), CCGgugugguu (SEQ ID NO: 4815), AGGgucugug (SEQ ID NO: 4816), GGAguaggcu (SEQ ID NO: 4817), AAGgucuaug (SEQ ID NO: 4818), GCAgugcgug (SEQ ID NO: 4819), UGGgugagaa (SEQ ID NO: 4820), AGGguaaagu (SEQ ID NO: 4821), GAGguaggac (SEQ ID NO: 4822), CUAguaagca (SEQ ID NO: 4823), UUAguaggcu (SEQ ID NO: 4824), CUGgugggau (SEQ ID NO: 4825), CUGguuagua (SEQ ID NO: 4826), AAGguacgug (SEQ ID NO: 4827), CGGgugagau (SEQ ID NO: 4828), AAGgugcaug (SEQ ID NO: 4829), AAUgugggcu (SEQ ID NO: 4830), CAGguugacu (SEQ ID NO: 4831), CAGguuacag (SEQ ID NO: 4832), GCGguaacau (SEQ ID NO: 4833), AUUgucaguc (SEQ ID NO: 4834), CAAguauaca (SEQ ID NO: 4835), GAUguccgcc (SEQ ID NO: 4836), AAGgugcgga (SEQ ID NO: 4837), AACguaagag (SEQ ID NO: 4838), UGGguuggua (SEQ ID NO: 4839), CAAguguaag (SEQ ID NO: 4840), GUGguaacgu (SEQ ID NO: 4841), CUGgugauca (SEQ ID NO: 4842), AGGgugggggc (SEQ ID NO: 4843), UCGguaaaga (SEQ ID NO: 4844), CAGguacacc (SEQ ID NO: 4845), CGGguaaggg (SEQ ID NO: 4846), CAAguuugcu (SEQ ID NO: 4847), ACAgugcgug (SEQ ID NO: 4848), UUGguauggg (SEQ ID NO: 4849), GAGgcucauc (SEQ ID NO: 4850), CUGguaauag (SEQ ID NO: 4851), AUGguggaua (SEQ ID NO: 4852), UCAgugaauu (SEQ ID NO: 4853), AAUguaauua (SEQ ID NO: 4854), GCAgucuaaa (SEQ ID NO: 4855), AAGguauucu (SEQ ID NO: 4856), GAGgucauca (SEQ ID NO: 4857), UGGguccaug (SEQ ID NO: 4858), AGAguuugua (SEQ ID NO: 4859), AGGguagacu (SEQ ID NO: 4860), AAGguaggac (SEQ ID NO: 4861), UGUguguuga (SEQ ID NO: 4862), UCAguacgug (SEQ ID NO: 4863), AUGgucucuc (SEQ ID NO: 4864), UGAguuagua (SEQ ID NO: 4865), UGAguaaagu (SEQ ID NO: 4866), GAGgugaccg (SEQ ID NO: 4867), GAGguauauc (SEQ ID NO: 4868), CAGgugccau (SEQ ID NO: 4869), AGAgugguga (SEQ ID NO: 4870), GUUguaagaa (SEQ ID NO: 4871), AGAguaaaua (SEQ ID NO: 4872), AGGgugaagg (SEQ ID NO: 4873), CUGguagauu (SEQ ID NO: 4874), GAGguucagg (SEQ ID NO: 4875), AGGgucuuca (SEQ ID NO: 4876),

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

4967), GAGguaacug (SEQ ID NO: 4968), CUGguaaaga (SEQ ID NO: 4969), CGUguaagca (SEQ ID NO: 4970), UGGgcaagua (SEQ ID NO: 4971), GCGguggcga (SEQ ID NO: 4972), GAGguggccg (SEQ ID NO: 4973), AUUgcaugca (SEQ ID NO: 4974), ACGgugacug (SEQ ID NO: 4975), CAGgucagau (SEQ ID NO: 4976), AGAguaacuc (SEQ ID NO: 4977), UGAguaacag (SEQ ID NO: 4978), AAGguacccg (SEQ ID NO: 4979), AGGguaggcu (SEQ ID NO: 4980), GGGgcaggac (SEQ ID NO: 4981), CCUguaagug (SEQ ID NO: 4982), AUUguaagug (SEQ ID NO: 4983), ACUguacgag (SEQ ID NO: 4984), GUAguagugu (SEQ ID NO: 4985), AGAguaugag (SEQ ID NO: 4986), UCAguguggg (SEQ ID NO: 4987), UGGguauaua (SEQ ID NO: 4988), UAGguagcua (SEQ ID NO: 4989), GGGguaaaga (SEQ ID NO: 4990), AGGguuacuu (SEQ ID NO: 4991), CAUguaaaug (SEQ ID NO: 4992), GGAguaguaa (SEQ ID NO: 4993), CAGgucaauc (SEQ ID NO: 4994), CGGguuagug (SEQ ID NO: 4995), UAGguacaug (SEQ ID NO: 4996), UAGguuaaga (SEQ ID NO: 4997), UGGguaccuu (SEQ ID NO: 4998), CGGguggaca (SEQ ID NO: 4999), CAGgucuuac (SEQ ID NO: 5000), AAGguggagc (SEQ ID NO: 5001), AUGguaacca (SEQ ID NO: 5002), UCGguaaguu (SEQ ID NO: 5003), UAUguacaaa (SEQ ID NO: 5004), AAUguagauu (SEQ ID NO: 5005), GUAgcuagua (SEQ ID NO: 5006), AAGguauugg (SEQ ID NO: 5007), GAGgucuuug (SEQ ID NO: 5008), GAAguucagg (SEQ ID NO: 5009), UGGguaucac (SEQ ID NO: 5010), AGAguacugg (SEQ ID NO: 5011), CAGguuaaug (SEQ ID NO: 5012), AGGguacgug (SEQ ID NO: 5013), AGGgcacagg (SEQ ID NO: 5014), CUGguuaguu (SEQ ID NO: 5015), UUGguacgag (SEQ ID NO: 5016), ACGgugauca (SEQ ID NO: 5017), CCUgugagag (SEQ ID NO: 5018), GAGgugaagu (SEQ ID NO: 5019), AAGguacauc (SEQ ID NO: 5020), UCUguaugug (SEQ ID NO: 5021), UUGguggaag (SEQ ID NO: 5022), UGGgcagguu (SEQ ID NO: 5023), GAAguggagc (SEQ ID NO: 5024), ACAguaagac (SEQ ID NO: 5025), CGGguaccaa (SEQ ID NO: 5026), CAAguacguc (SEQ ID NO: 5027), AGAgugaggg (SEQ ID NO: 5028), CGGguaagaa (SEQ ID NO: 5029), AAUguaggug (SEQ ID NO: 5030), AUCgugugcu (SEQ ID NO: 5031), UAGgucaugg (SEQ ID NO: 5032), CAGguuuuga (SEQ ID NO: 5033), AAGgcaugca (SEQ ID NO: 5034), GAGgugcugc (SEQ ID NO: 5035), AAGguuaaua (SEQ ID NO: 5036), CAGguucauc (SEQ ID NO: 5037), GCGguaggug (SEQ ID NO: 5038), GACgugagua (SEQ ID NO: 5039), CAGgucuacu (SEQ ID NO: 5040), UUGguaugag (SEQ ID NO: 5041), AGCgugggca (SEQ ID NO: 5042), AUGguaaggu (SEQ ID NO: 5043), AUGguaccuc (SEQ ID NO: 5044), UUGguauggu (SEQ ID NO: 5045), UAUguaugaa (SEQ ID NO: 5046), UGGguauggg (SEQ ID NO: 5047), GAUguaaaua (SEQ ID NO: 5048), CCGguaaguu (SEQ ID NO: 5049), GAGgucugaa (SEQ ID NO: 5050), GAGgugcgag (SEQ ID NO: 5051), CUGgucagcc (SEQ ID NO: 5052), CAGguuuugu (SEQ ID NO: 5053), CGGguggugu (SEQ ID NO: 5054), UAAguuagua (SEQ ID NO: 5055), UUUgugugug (SEQ ID NO: 5056), CAGguuaacc (SEQ ID NO: 5057), UUGguacuuu

(SEQ ID NO: 5058), GCUguaaggc (SEQ ID NO: 5059), AGGguggcug (SEQ ID NO: 5060), GAUguaaaaa (SEQ ID NO: 5061), AAGgucaaaa (SEQ ID NO: 5062), CAGguagcgc (SEQ ID NO: 5063), CAGguuuggc (SEQ ID NO: 5064), GAGgugguuu (SEQ ID NO: 5065), CGGguaaaua (SEQ ID NO: 5066), CUGguucggu (SEQ ID NO: 5067), GGAgugagcc (SEQ ID NO: 5068), AAGgugcgcg (SEQ ID NO: 5069), GAAguacauc (SEQ ID NO: 5070), AGUgucugua (SEQ ID NO: 5071), CCCgugagcu (SEQ ID NO: 5072), GAGguucaca (SEQ ID NO: 5073), CUAgugggua (SEQ ID NO: 5074), GAGguaacua (SEQ ID NO: 5075), UCGguauguc (SEQ ID NO: 5076), UAAguauuug (SEQ ID NO: 5077), CAGguaagcg (SEQ ID NO: 5078), GAGgugguaa (SEQ ID NO: 5079), CGAguaagag (SEQ ID NO: 5080), CCGguaagcu (SEQ ID NO: 5081), GAGgucuugu (SEQ ID NO: 5082), AAGguggguc (SEQ ID NO: 5083), CACguaagug (SEQ ID NO: 5084), AGUguaauga (SEQ ID NO: 5085), AAAgugugua (SEQ ID NO: 5086), GGAgugccaa (SEQ ID NO: 5087), CACgugaguu (SEQ ID NO: 5088), AAGguuggau (SEQ ID NO: 5089), UAUguaaaua (SEQ ID NO: 5090), CUGguaggaa (SEQ ID NO: 5091), UAUguaaacu (SEQ ID NO: 5092), AAUguauuuu (SEQ ID NO: 5093), CUGgcaagug (SEQ ID NO: 5094), UGUgugguau (SEQ ID NO: 5095), UAUguauguu (SEQ ID NO: 5096), UUGgugacuc (SEQ ID NO: 5097), GGAguaaggu (SEQ ID NO: 5098), AAGguagaug (SEQ ID NO: 5099), UGGguagggu (SEQ ID NO: 5100), AAUguaauuc (SEQ ID NO: 5101), GUGguauggc (SEQ ID NO: 5102), GGAgugggguu (SEQ ID NO: 5103), AGGguaccac (SEQ ID NO: 5104), UAGgugacag (SEQ ID NO: 5105), ACAguaggca (SEQ ID NO: 5106), AUGguuugaa (SEQ ID NO: 5107), GCAguaacua (SEQ ID NO: 5108), CCGguaggua (SEQ ID NO: 5109), AGAguaggcc (SEQ ID NO: 5110), AAGguugaca (SEQ ID NO: 5111), CUGgugugua (SEQ ID NO: 5112), GAAgucuguc (SEQ ID NO: 5113), UGGgcucgga (SEQ ID NO: 5114), CAGguagccu (SEQ ID NO: 5115), AGAguaggua (SEQ ID NO: 5116), UAAguauguc (SEQ ID NO: 5117), CUGguauauc (SEQ ID NO: 5118), GAGguguguu (SEQ ID NO: 5119), AUGgugcaug (SEQ ID NO: 5120), AAGguacgcc (SEQ ID NO: 5121), UGAguaacua (SEQ ID NO: 5122), GAGgugacag (SEQ ID NO: 5123), GUUguccugu (SEQ ID NO: 5124), UUGgugucuu (SEQ ID NO: 5125), AAUgugaagg (SEQ ID NO: 5126), UUGguggaua (SEQ ID NO: 5127), UAGguguguu (SEQ ID NO: 5128), CUGgcaaguu (SEQ ID NO: 5129), GCAguaagau (SEQ ID NO: 5130), GCGguggaaa (SEQ ID NO: 5131), UGCguccagc (SEQ ID NO: 5132), AAAguggagu (SEQ ID NO: 5133), CGUgugagcc (SEQ ID NO: 5134), AGAguacugu (SEQ ID NO: 5135), CAGguauagc (SEQ ID NO: 5136), UACguaagga (SEQ ID NO: 5137), AAGgucuuua (SEQ ID NO: 5138), AAGguggucu (SEQ ID NO: 5139), GGGguaaauu (SEQ ID NO: 5140), UCAgugagga (SEQ ID NO: 5141), AGAguacguu (SEQ ID NO: 5142), GAGgucguca (SEQ ID NO: 5143), UAGguuugau (SEQ ID NO: 5144), CAUguaaacc (SEQ ID NO: 5145), AAGguggcac (SEQ ID NO: 5146), CAGguagaug (SEQ ID NO: 5147), AACguaaaag (SEQ ID NO: 5148),

UAGgucucug (SEQ ID NO: 5149), AUAguaggug (SEQ ID NO: 5150), UAGgcaagag (SEQ ID NO: 5151), UAGgcacggc (SEQ ID NO: 5152), AAGgucuuca (SEQ ID NO: 5153), CCAguaugcu (SEQ ID NO: 5154), CAAgugaguu (SEQ ID NO: 5155), CAGgucucaa (SEQ ID NO: 5156), CAGguuacau (SEQ ID NO: 5157), GGAgugagca (SEQ ID NO: 5158), AGAguacgca (SEQ ID NO: 5159), CUGguguugg (SEQ ID NO: 5160), AAGguacuca (SEQ ID NO: 5161), CUAguaaggg (SEQ ID NO: 5162), AGAguaaaag (SEQ ID NO: 5163), AAGguaacga (SEQ ID NO: 5164), CUGgucccg (SEQ ID NO: 5165), UAAguauggg (SEQ ID NO: 5166), GAGgucgagc (SEQ ID NO: 5167), UUGguauaua (SEQ ID NO: 5168), AAAgucaagg (SEQ ID NO: 5169), AAGgucuagg (SEQ ID NO: 5170), CGAguagguc (SEQ ID NO: 5171), AGGguucguu (SEQ ID NO: 5172), GAGgcaggcc (SEQ ID NO: 5173), CUAguauuac (SEQ ID NO: 5174), ACGguaugug (SEQ ID NO: 5175), UAGgugguuc (SEQ ID NO: 5176), AGAguauaac (SEQ ID NO: 5177), UUGgugcguc (SEQ ID NO: 5178), ACCguuaucu (SEQ ID NO: 5179), CCAgugauga (SEQ ID NO: 5180), GAAguaugca (SEQ ID NO: 5181), GAAguauggc (SEQ ID NO: 5182), CCGguaggac (SEQ ID NO: 5183), AAUguaagca (SEQ ID NO: 5184), AGAguaauug (SEQ ID NO: 5185), AGGguugguu (SEQ ID NO: 5186), GUGguaggag (SEQ ID NO: 5187), AAGgcaguuu (SEQ ID NO: 5188), CAAguaagcc (SEQ ID NO: 5189), CUGgcaagua (SEQ ID NO: 5190), CAGgcaugau (SEQ ID NO: 5191), AGGguaauug (SEQ ID NO: 5192), GGGguaaccu (SEQ ID NO: 5193), AAAguaacua (SEQ ID NO: 5194), UAGgucugcc (SEQ ID NO: 5195), ACGguaugaa (SEQ ID NO: 5196), AGUguauggg (SEQ ID NO: 5197), UGGguuggca (SEQ ID NO: 5198), UAGguaaacu (SEQ ID NO: 5199), AGAgugggua (SEQ ID NO: 5200), AGAguauuug (SEQ ID NO: 5201), AGUguaggaa (SEQ ID NO: 5202), CUUguacgua (SEQ ID NO: 5203), GAUgugagau (SEQ ID NO: 5204), CAGgcagcca (SEQ ID NO: 5205), AAGgucacug (SEQ ID NO: 5206), AAGgucugac (SEQ ID NO: 5207), UAGguuccuu (SEQ ID NO: 5208), CUGgugcuuu (SEQ ID NO: 5209), UGAguuggug (SEQ ID NO: 5210), UUGgugggau (SEQ ID NO: 5211), UGAguagggu (SEQ ID NO: 5212), UCGgugaggu (SEQ ID NO: 5213), AAAguaaaga (SEQ ID NO: 5214), AAGgcaaguc (SEQ ID NO: 5215), CGGguaaagc (SEQ ID NO: 5216), AAAguuaguu (SEQ ID NO: 5217), UUAguaagca (SEQ ID NO: 5218), GAGgucacau (SEQ ID NO: 5219), UAAgugguau (SEQ ID NO: 5220), UAGgugcuuu (SEQ ID NO: 5221), GGAguaggca (SEQ ID NO: 5222), UGAguaagga (SEQ ID NO: 5223), CAGguggagc (SEQ ID NO: 5224), GAUguagaag (SEQ ID NO: 5225), AAUgccugcc (SEQ ID NO: 5226), AUGguaaggc (SEQ ID NO: 5227), UGGguaauau (SEQ ID NO: 5228), CUGguaccuc (SEQ ID NO: 5229), CACgugagcc (SEQ ID NO: 5230), UGAguuugug (SEQ ID NO: 5231), CCGguagugu (SEQ ID NO: 5232), AAAgugacaa (SEQ ID NO: 5233), GAAguggguu (SEQ ID NO: 5234), CAGgugcagc (SEQ ID NO: 5235), GAGgugggcc (SEQ ID NO: 5236), UAUgugcguc (SEQ ID NO: 5237), GGGguacugg (SEQ ID NO: 5238), CUGguagguu (SEQ ID

NO: 5239), UUGgcauguu (SEQ ID NO: 5240), AAUguaauac (SEQ ID NO: 5241), UAGgccggug (SEQ ID NO: 5242), AGAgucagua (SEQ ID NO: 5243), UAAguaaauc (SEQ ID NO: 5244), CAGguuccuc (SEQ ID NO: 5245), UAGguacgau (SEQ ID NO: 5246), AGAguuagug (SEQ ID NO: 5247), GCAguaagug (SEQ ID NO: 5248), AGGgugguag (SEQ ID NO: 5249), GGAguaaugu (SEQ ID NO: 5250), GAUguaaguc (SEQ ID NO: 5251), CCAguuucgu (SEQ ID NO: 5252), AAGguucggg (SEQ ID NO: 5253), AUGguggagu (SEQ ID NO: 5254), AAGguaccgg (SEQ ID NO: 5255), GAAgugcgaa (SEQ ID NO: 5256), UGGgucaguu (SEQ ID NO: 5257), AAGguguaga (SEQ ID NO: 5258), UGGguaggcc (SEQ ID NO: 5259), CCAgugaguc (SEQ ID NO: 5260), AAGgucacuu (SEQ ID NO: 5261), AGCgugaggc (SEQ ID NO: 5262), UCCgugguaa (SEQ ID NO: 5263), AGAguacuua (SEQ ID NO: 5264), GGGgucagau (SEQ ID NO: 5265), AAGguggacc (SEQ ID NO: 5266), AGAgugagcg (SEQ ID NO: 5267), AGAgucagau (SEQ ID NO: 5268), UAAguauuac (SEQ ID NO: 5269), AGAguauuuc (SEQ ID NO: 5270), AGAguucagc (SEQ ID NO: 5271), AUGgugaagu (SEQ ID NO: 5272), UAGgugaucc (SEQ ID NO: 5273), GGAguaagau (SEQ ID NO: 5274), UAGguaccaa (SEQ ID NO: 5275), AGAguugguc (SEQ ID NO: 5276), GAAgugagac (SEQ ID NO: 5277), AUCguagguu (SEQ ID NO: 5278), GAGguacgcu (SEQ ID NO: 5279), ACGguaaggg (SEQ ID NO: 5280), CAGgcauguc (SEQ ID NO: 5281), UUAguaagau (SEQ ID NO: 5282), UGAguagguu (SEQ ID NO: 5283), AGGguacgaa (SEQ ID NO: 5284), ACGguauguu (SEQ ID NO: 5285), AGGguacugu (SEQ ID NO: 5286), UUGguaugga (SEQ ID NO: 5287), UAAguaacug (SEQ ID NO: 5288), GCGgucagcc (SEQ ID NO: 5289), UUUgugaguc (SEQ ID NO: 5290), GUGgucagug (SEQ ID NO: 5291), CUGgucugua (SEQ ID NO: 5292), GAGguucuua (SEQ ID NO: 5293), AUGguacuga (SEQ ID NO: 5294), AAUgugcuuu (SEQ ID NO: 5295), AGGguggcgu (SEQ ID NO: 5296), CCGgcaggaa (SEQ ID NO: 5297), CAUguggguc (SEQ ID NO: 5298), UUGguuuguu (SEQ ID NO: 5299), CAGguucugu (SEQ ID NO: 5300), ACGguaagcg (SEQ ID NO: 5301), CUGgucagua (SEQ ID NO: 5302), UCAguaggcu (SEQ ID NO: 5303), UGAguaggac (SEQ ID NO: 5304), CAGguuuuaa (SEQ ID NO: 5305), GAGgugucccc (SEQ ID NO: 5306), AGGgugggguu (SEQ ID NO: 5307), GUGgugagac (SEQ ID NO: 5308), CACguaggga (SEQ ID NO: 5309), GUGguauuuu (SEQ ID NO: 5310), GAGauauccu (SEQ ID NO: 5311), AAGgugaaca (SEQ ID NO: 5312), UAAguagggc (SEQ ID NO: 5313), CUGgugcggg (SEQ ID NO: 5314), CUGgucaaua (SEQ ID NO: 5315), AGAguaaaaa (SEQ ID NO: 5316), AAGgugcagu (SEQ ID NO: 5317), CGGguaagca (SEQ ID NO: 5318), AAAgugagcc (SEQ ID NO: 5319), AUGguaauca (SEQ ID NO: 5320), GCAguacgug (SEQ ID NO: 5321), AUGguacaug (SEQ ID NO: 5322), AAGguuaaga (SEQ ID NO: 5323), CGGguaaaug (SEQ ID NO: 5324), GAGguucgca (SEQ ID NO: 5325), GAGgcucugg (SEQ ID NO: 5326), AUGgugggac (SEQ ID NO: 5327), AACgugguag (SEQ ID NO: 5328), AAGgugauag (SEQ ID NO: 5329), GGGguuugca

(SEQ ID NO: 5330), CAUguaaggg (SEQ ID NO: 5331), UCAguugagu (SEQ ID NO: 5332), AAAgugcggc (SEQ ID NO: 5333), AGAgugagcc (SEQ ID NO: 5334), AUGgcaagaa (SEQ ID NO: 5335), ACAguaaggu (SEQ ID NO: 5336), AAGgucucua (SEQ ID NO: 5337), GUGguaaaaa (SEQ ID NO: 5338), AAAguaggug (SEQ ID NO: 5339), UAGgugcacu (SEQ ID NO: 5340), GUCgugguau (SEQ ID NO: 5341), CAGguauagg (SEQ ID NO: 5342), UGAgugagag (SEQ ID NO: 5343), ACUgugagcc (SEQ ID NO: 5344), AUCguuaguu (SEQ ID NO: 5345), UUUguaccaa (SEQ ID NO: 5346), UGGgugagau (SEQ ID NO: 5347), AGAgugagaa (SEQ ID NO: 5348), AGAguagggg (SEQ ID NO: 5349), AGGgcaagua (SEQ ID NO: 5350), CGGgucagua (SEQ ID NO: 5351), UUGguaugcc (SEQ ID NO: 5352), CGGguuagau (SEQ ID NO: 5353), GGGgugaagu (SEQ ID NO: 5354), CCCgugugaa (SEQ ID NO: 5355), GCAguuugga (SEQ ID NO: 5356), UGCguaagac (SEQ ID NO: 5357), AGAgucugua (SEQ ID NO: 5358), CACgugagca (SEQ ID NO: 5359), AGGguaaaag (SEQ ID NO: 5360), CAGgcugggu (SEQ ID NO: 5361), GAAgucuuca (SEQ ID NO: 5362), AAGgcaaaaa (SEQ ID NO: 5363), GUAguaaaua (SEQ ID NO: 5364), CUAgugagag (SEQ ID NO: 5365), GAAguuucug (SEQ ID NO: 5366), CCUguacgua (SEQ ID NO: 5367), GAGgugcgcg (SEQ ID NO: 5368), AAGguguaaa (SEQ ID NO: 5369), CCAguauguu (SEQ ID NO: 5370), CCGgucagcu (SEQ ID NO: 5371), AUGguuccug (SEQ ID NO: 5372), CAAguuaaau (SEQ ID NO: 5373), AGAguaggcu (SEQ ID NO: 5374), AUGgugggca (SEQ ID NO: 5375), GGAguaagac (SEQ ID NO: 5376), AGGgucacga (SEQ ID NO: 5377), UAGgugauau (SEQ ID NO: 5378), GAAguaaguc (SEQ ID NO: 5379), CGGguaagau (SEQ ID NO: 5380), CAAguagcua (SEQ ID NO: 5381), UGAguaaaau (SEQ ID NO: 5382), GUCguacgug (SEQ ID NO: 5383), AUGguacgua (SEQ ID NO: 5384), CAGgucucgg (SEQ ID NO: 5385), GAGgcauguc (SEQ ID NO: 5386), AGAgugggau (SEQ ID NO: 5387), GUGguuagag (SEQ ID NO: 5388), UGGgugguga (SEQ ID NO: 5389), AAGguuaaac (SEQ ID NO: 5390), CUUguuagcu (SEQ ID NO: 5391), AAAguaggaa (SEQ ID NO: 5392), UAGguuguau (SEQ ID NO: 5393), AGGgugcgcc (SEQ ID NO: 5394), AAGgugggcu (SEQ ID NO: 5395), UAAguaucug (SEQ ID NO: 5396), AAGguaacgu (SEQ ID NO: 5397), AUGguggggc (SEQ ID NO: 5398), CAAguacacg (SEQ ID NO: 5399), GGCguaagug (SEQ ID NO: 5400), AUAguaggac (SEQ ID NO: 5401), AGAgugaggu (SEQ ID NO: 5402), UUUguaaaaa (SEQ ID NO: 5403), GAAguuugua (SEQ ID NO: 5404), CUAguaaucu (SEQ ID NO: 5405), AAGguuuuua (SEQ ID NO: 5406), GAGgugcguu (SEQ ID NO: 5407), UAGgcgagua (SEQ ID NO: 5408), ACCgugagua (SEQ ID NO: 5409), CAGgucccga (SEQ ID NO: 5410), AUGguacugg (SEQ ID NO: 5411), UGAguucagu (SEQ ID NO: 5412), AAUguguggu (SEQ ID NO: 5413), UCCguugguu (SEQ ID NO: 5414), CAGgucagag (SEQ ID NO: 5415), CAGgucccua (SEQ ID NO: 5416), UAGguagacu (SEQ ID NO: 5417), CAAguuaagg (SEQ ID NO: 5418), GAGgugugcg (SEQ ID NO: 5419), GAAgcugccc (SEQ ID NO: 5420),

CGAguacgug (SEQ ID NO: 5421), CGGguaggua (SEQ ID NO: 5422), UUGguauuga (SEQ ID NO: 5423), AUUguaugau (SEQ ID NO: 5424), UUGguaugaa (SEQ ID NO: 5425), GAGgugguca (SEQ ID NO: 5426), GCUguaugaa (SEQ ID NO: 5427), CAGguguugc (SEQ ID NO: 5428), CAGguaaaac (SEQ ID NO: 5429), AUAguaaggu (SEQ ID NO: 5430), CUGguuagag (SEQ ID NO: 5431), AGCgugugag (SEQ ID NO: 5432), AAGguuaucu (SEQ ID NO: 5433), CACgugagua (SEQ ID NO: 5434), AGGgucagua (SEQ ID NO: 5435), GAGguauaau (SEQ ID NO: 5436), CAGguuauuu (SEQ ID NO: 5437), AGGguggacu (SEQ ID NO: 5438), AUUguaauuc (SEQ ID NO: 5439), UUUguggguu (SEQ ID NO: 5440), AUGguacgug (SEQ ID NO: 5441), AAGguguucc (SEQ ID NO: 5442), CAGgugacgc (SEQ ID NO: 5443), GAGguacuaa (SEQ ID NO: 5444), ACAguucagu (SEQ ID NO: 5445), GAGgucacgg (SEQ ID NO: 5446), CAAguaaggc (SEQ ID NO: 5447), AAGguuuggg (SEQ ID NO: 5448), AAAgugggcu (SEQ ID NO: 5449), GCGguucuug (SEQ ID NO: 5450), GAGguggagc (SEQ ID NO: 5451), UGAgucagug (SEQ ID NO: 5452), CAGgucaagg (SEQ ID NO: 5453), AGUguaagcu (SEQ ID NO: 5454), GAGgcagaaa (SEQ ID NO: 5455), AAGgucacac (SEQ ID NO: 5456), GAAguagguu (SEQ ID NO: 5457), GUCguaaguu (SEQ ID NO: 5458), AGAguaugca (SEQ ID NO: 5459), CCUgugcaaa (SEQ ID NO: 5460), ACGgugaaaa (SEQ ID NO: 5461), CAGguacgaa (SEQ ID NO: 5462), CAUgugagga (SEQ ID NO: 5463), AGCgugagua (SEQ ID NO: 5464), GGUguguagg (SEQ ID NO: 5465), AACgugagcu (SEQ ID NO: 5466), GAGgugaacu (SEQ ID NO: 5467), AGAguucagu (SEQ ID NO: 5468), AACgugugua (SEQ ID NO: 5469), CAGguugugg (SEQ ID NO: 5470), AAGguacuag (SEQ ID NO: 5471), UCAgugaaaa (SEQ ID NO: 5472), AAUgucuggu (SEQ ID NO: 5473), ACGguaaaau (SEQ ID NO: 5474), CUGguguaag (SEQ ID NO: 5475), GAGgugcgaa (SEQ ID NO: 5476), AGGguuucuc (SEQ ID NO: 5477), CAGguagccc (SEQ ID NO: 5478), AUUguauugg (SEQ ID NO: 5479), AUGguacuua (SEQ ID NO: 5480), GAGgcccgac (SEQ ID NO: 5481), UCGguaagac (SEQ ID NO: 5482), CGGgcuguag (SEQ ID NO: 5483), UAUgugugug (SEQ ID NO: 5484), UAGguagaaa (SEQ ID NO: 5485), GUGgucauua (SEQ ID NO: 5486), UAGgugaaag (SEQ ID NO: 5487), ACUguaauuc (SEQ ID NO: 5488), GCAguacagg (SEQ ID NO: 5489), UCGgugaguc (SEQ ID NO: 5490), UAUguaggga (SEQ ID NO: 5491), AUGguauguc (SEQ ID NO: 5492), GUGgugugug (SEQ ID NO: 5493), CUGgugaccu (SEQ ID NO: 5494), AAUgugaaua (SEQ ID NO: 5495), UAGgucucac (SEQ ID NO: 5496), GAGguuauug (SEQ ID NO: 5497), UGAguaggcu (SEQ ID NO: 5498), CGGgcacgua (SEQ ID NO: 5499), GCAguaaaua (SEQ ID NO: 5500), CCGgugagag (SEQ ID NO: 5501), UAAguugguc (SEQ ID NO: 5502), CCGgugagcc (SEQ ID NO: 5503), AAGguuguca (SEQ ID NO: 5504), CUGguauuau (SEQ ID NO: 5505), GGGguauggg (SEQ ID NO: 5506), AAAgucagua (SEQ ID NO: 5507), UUUguaugua (SEQ ID NO: 5508), UAAguacugc (SEQ ID NO: 5509), CAGguaccaa (SEQ ID NO: 5510), GAAguucaga (SEQ ID

NO: 5511), AUGgugcggu (SEQ ID NO: 5512), GUGgugaggu (SEQ ID NO: 5513), UGAguaagcc (SEQ ID NO: 5514), UAUguaaggg (SEQ ID NO: 5515), GUGguggaaa (SEQ ID NO: 5516), GAGgugauug (SEQ ID NO: 5517), GGAguuugua (SEQ ID NO: 5518), AAGgucacga (SEQ ID NO: 5519), GUGguagagg (SEQ ID NO: 5520), UAAguauauc (SEQ ID NO: 5521), AAGgugucca (SEQ ID NO: 5522), UAUgugguau (SEQ ID NO: 5523), GAGguacaau (SEQ ID NO: 5524), AAGgugggggg (SEQ ID NO: 5525), GGAguaggug (SEQ ID NO: 5526), y UAGgugacuu (SEQ ID NO: 5527).

En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AGA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AAA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AAC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AAU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AAG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende ACA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AUA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AUU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AUG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AUC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CAA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CAU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CAC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CAG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GAA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GAC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GAU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GAG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GGA. En algunas modalidades, la

secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GCA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GGG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GGC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GUU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GGU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GUC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GUA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GUG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UCU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UCC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UCA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UCG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UUU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UUC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UUA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UUG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UGU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UAU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende GGA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CUU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CUC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CUA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CUG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CCU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por

ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CCC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CCA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CCG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende ACU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende ACC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende ACG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AGC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AGU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende AGG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CGU. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UAC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UAA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende UAG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CGC. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CGA. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme (por ejemplo, secuencia del sitio de empalme en 5') comprende CGG. En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme comprende AGAguaaggg (SEQ ID NO: 667). En algunas modalidades, la secuencia del sitio de empalme comprende UGAguaagca (SEQ ID NO: 2768).

En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad, trastorno o afección proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna o enfermedad inflamatoria). En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad, trastorno o afección no proliferativa. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno neurológico; enfermedad o trastorno autoinmunitario; enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia; enfermedad o trastorno por almacenamiento lisosomal; enfermedad, afección o trastorno cardiovascular; enfermedad o trastorno metabólico; afección, enfermedad

o trastorno respiratorio; enfermedad o trastorno renal; o enfermedad infecciosa en un sujeto. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno neurológico (por ejemplo, enfermedad de Huntington). En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno de inmunodeficiencia. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno por almacenamiento lisosomal. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una afección, enfermedad o trastorno cardiovascular. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno metabólico. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una afección, enfermedad o trastorno respiratorio. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad o trastorno renal. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad infecciosa.

En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con un trastorno de retardo mental. En una modalidad, una secuencia genética o secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una mutación en el gen SETD5. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con un trastorno de inmunodeficiencia. En una modalidad, una secuencia genética y secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una mutación en el gen GATA2. En una modalidad, una secuencia genética o una secuencia del sitio de empalme proporcionada en el presente documento está relacionada con una enfermedad por almacenamiento lisosomal.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) descrito en el presente documento interactúa con (*p. ej.,* se une a) un componente del complejo de empalme (p. ej., un ácido nucleico (p. ej., un ARN) o una proteína). En algunas modalidades, el componente del complejo de empalme se selecciona de 9G8, Al hnRNP, A2 hnRNP, ASD-1, ASD-2b, ASF, BRR2, B1 hnRNP, C1 hnRNP, C2 hnRNP, CBP20, CBP80, CELF, F hnRNP, FBP11, Fox-1, Fox-2, G hnRNP, H hnRNP, hnRNP 1, hnRNP 3, hnRNP C, hnRNP G, hnRNP

K, hnRNP M, hnRNP U, Hu, HUR, I hnRNP, K hnRNP, proteína reguladora de empalme tipo KH (KSRP), L hnRNP, LUC7L, M hnRNP, mBBP, similar a músculo ciego (MBNL), NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, proteína de unión al tracto de polipirimidina (PTB), una proteína PRP (p. ej., PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), proteínas complejas PRP19, RBM42, R hnRNP, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, complejo SF3A, complejo SF3B, SFRS10, una proteína Sm (como B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, una proteína SR, SRm300, SRp20, SRp30c, SRP35C, SRP36, SRP38, SRp40, SRp55, SRp75, SRSF, STAR, GSG, SUP-12, TASR-1, TASR-2, TIA, TIAR, TRA2, TRA2a/b, U hnRNP, Ul snRNP, U11 snRNP, U12 snRNP, U1-70K, U1-A, U1-C, U2 snRNP, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, U4 snRNP, U5 snRNP, U6 snRNP, Urp, e YB1.

En algunas modalidades, el componente del complejo de empalme comprende ARN (*por ejemplo,* ARNsn). En algunas modalidades, un compuesto descrito en el presente documento se une a un componente complejo de empalme que comprende ARNsn. El ARNsn se puede seleccionar entre, *por ejemplo,* ARNsn U1, ARNsn U2, ARNsn U4, ARNsn U5, ARNsn U6, ARNsn U11, ARNsn U12, ARNsn U4atac y cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, el componente del complejo de empalme comprende una proteína, *por ejemplo,* una proteína asociada con un ARNsn. En algunas modalidades, la proteína comprende SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 y P54/SFRS11. En algunas modalidades, el componente del complejo de empalme comprende un factor auxiliar de ARNsn U2 (por ejemplo, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 o PTB/hnRNP1. En algunas modalidades, la proteína hnRNP comprende A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I o C1/C2. Los genes humanos que codifican hnRNP incluyen *HNRNPA0*, *HNRNPA1*, *HNRNPA1L1*, *HNRNPA1L2*, *HNRNPA3*, *HNRNPA2B1*, *HNRNPAB*, *HNRNPB1*, *HNRNPC*, *HNRNPCL1*, *HNRNPD*, *HNRPDL*, *HNRNPF*, *HNRNPH1*, *HNRNPH2*, *HNRNPH3*, *HNRNPK*, *HNRNPL*, *HNRPLL*, *HNRNPM*, *HNRNPR*, *HNRNPU*, *HNRNPUL1*, *HNRNPUL2*, *HNRNPUL3*, y *FMR1.*

En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) y sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden modular (por ejemplo, aumentar o disminuir) un evento de empalme de una secuencia de ácido nucleico diana (por ejemplo, ADN, ARN o un pre-ARNm), por ejemplo, un ácido nucleico que codifica un gen descrito en el presente documento, o un ácido nucleico que codifica una proteína descrita en el presente documento, o un ácido nucleico que comprende un sitio de empalme descrito en la presente. En una modalidad, el evento de empalme es un evento de empalme alternativo.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable y composiciones del mismo aumenta el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (p. ej., un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), en aproximadamente 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más, por ejemplo, según lo determinado mediante un método conocido en la técnica, por ejemplo, qPCR. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable y composiciones del mismo disminuye el empalme en el sitio de empalme en un ácido nucleico diana (p. ej., un ARN, por ejemplo, un pre-ARNm), en aproximadamente 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más, por ejemplo, según lo determinado mediante un método conocido en la técnica, por ejemplo, qPCR.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un método para formar un complejo que comprende un componente de un espliceosoma (por ejemplo, un componente de espliceosoma mayor o un componente de espliceosoma menor), un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre- ARNm), y un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende poner en contacto el ácido nucleico (p. ej., un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) con dicho compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III). En una modalidad, el componente de un espliceosoma se selecciona de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (RNPnp) U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac, o un factor accesorio relacionado. En una modalidad, el componente de un espliceosoma se recluta en el ácido nucleico en presencia del compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable o composición del mismo.

En otro aspecto, la presente descripción presenta un método para alterar la conformación de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, un pre-ARNm) que comprende poner en contacto el ácido nucleico con un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable o composición del mismo. En una modalidad, la alteración comprende formar un abultamiento o torsión en el ácido nucleico. En una modalidad, la alteración comprende estabilizar un abultamiento o torsión en el ácido nucleico. En una modalidad, la alteración comprende reducir un abultamiento o torsión en el ácido nucleico. En una modalidad, el ácido nucleico comprende un sitio de empalme. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) interactúa

con un resto de nucleobase, ribosa o fosfato de un ácido nucleico (por ejemplo, un ADN, ARN, por ejemplo, pre-ARNm).

La presente descripción también proporciona métodos para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección está relacionada con (por ejemplo, es causada por) un evento de empalme, tal como un evento de empalme no deseado, aberrante o alternativo. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección comprende una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna o enfermedad inflamatoria) o enfermedad no proliferativa. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección comprende una enfermedad neurológica, trastorno autoinmunitario, trastorno de inmunodeficiencia, afección cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad de almacenamiento lisosomal, afección respiratoria, enfermedad renal o enfermedad infecciosa en un sujeto. En otra modalidad, la enfermedad, trastorno o afección comprende una enfermedad por haploinsuficiencia, una enfermedad autosómica recesiva (por ejemplo, con función residual) o un trastorno de activación del parálogo. En otra modalidad, la enfermedad, trastorno o afección comprende un trastorno autosómico dominante (por ejemplo, con función residual). Dichos métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En determinadas modalidades, los métodos descritos en el presente documento incluyen administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo.

En determinadas modalidades, el sujeto que se está tratando es un mamífero. En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal domesticado, tal como un perro, gato, vaca, cerdo, caballo, oveja o cabra. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal de compañía, como un perro o un gato. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal de ganado como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal de zoológico. En otra modalidad, el sujeto es un animal de investigación tal como un roedor, un perro o un primate no humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un animal transgénico no humano tal como un ratón transgénico o un cerdo transgénico.

Una enfermedad proliferativa también puede estar asociada con la inhibición de la apoptosis de una célula en una muestra biológica o sujeto. Todos los tipos de muestras biológicas descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro

del alcance de la descripción. Los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) y sales, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden inducir apoptosis y, por lo tanto, ser útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades proliferativas.

En determinadas modalidades, la enfermedad proliferativa que se va a tratar o prevenir usando los compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III) es cáncer. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a una neoplasia maligna (Stedman's Medical Dictionary, 25ª ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadelfia, 1990). Todos los tipos de cánceres descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción. Los cánceres ejemplares incluyen, entre otros, neuroma acústico; adenocarcinoma; cáncer de glándula suprarrenal; cáncer anal; angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); cáncer de apéndice; gammapatía monoclonal benigna; cáncer biliar (p. ej., colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama); cáncer de cerebro (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); cáncer de bronquios; tumor carcinoide; cáncer de cuello uterino (p. ej., adenocarcinoma de cuello uterino); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal); cáncer de tejido conectivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliosarcoma (p. ej., sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple); cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer de útero, sarcoma uterino); cáncer de esófago (p. ej., adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma de Barrett); Sarcoma de Ewing; cáncer de ojo (p. ej., melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (p. ej., adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas oral), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe), por ejemplo, carcinoma adenoide quístico (ACC)); cánceres hematopoyéticos (p. ej., leucemia como la leucemia linfocítica aguda (ALL) (p. ej., ALL de linfocitos B, ALL de linfocitos T), leucemia mielocítica aguda (AML) (p. ej., AML de linfocitos B, AML de linfocitos T), cáncer mielocítico crónico leucemia (CML) (por ejemplo, CML de linfocitos B, CML de linfocitos T) y leucemia linfocítica crónica (CLL) (por ejemplo, CLL de linfocitos B, CLL de linfocitos T)); linfoma como el linfoma de Hodgkin (HL) (p. ej., HL de linfocitos B, HL de linfocitos T) y el linfoma no Hodgkin (NHL) (p.

ej., LNH de linfocitos B como el linfoma difuso de células grandes (DLCL) (p. ej., linfoma difuso de linfocitos B grandes), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (CLL/SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfomas de linfocitos B de la zona marginal (p. ej., linfomas de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), linfomas ganglionares marginales linfoma de linfocitos B de zona marginal, linfoma de linfocitos B de zona marginal esplénica), linfoma mediastínico primario de linfocitos B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (es decir, macroglobulinemia de Waldenström), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico B precursor linfoma y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), y LNH de linfocitos T, como linfoma/leucemia linfoblástico T precursor, linfoma periférico de linfocitos T (PTCL) (p. ej., linfoma cutáneo de linfocitos T (CTCL) (p. ej., micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T, linfoma extranodal de linfocitos T citolíticos naturales, linfoma de linfocitos T tipo enteropatía, linfoma subcutáneo de linfocitos T similar a paniculitis y linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de una o más leucemia/linfoma como se describió anteriormente; y mieloma múltiple (MM)), enfermedad de cadenas pesadas (p. ej., enfermedad de cadenas alfa, enfermedad de cadenas gamma, enfermedad de cadenas mu); hemangioblastoma; cáncer de hipofaringe; tumores miofibroblásticos inflamatorios; amiloidosis inmunocítica; cáncer de riñón (p. ej., nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (HCC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón); leiomiosarcoma (LMS); mastocitosis (p. ej., mastocitosis sistémica); cáncer muscular; síndrome mielodisplásico (MDS); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (MPD) (p. ej., policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), metaplasia mieloide agnogénica (AMM), también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mielocítica crónica (CML), leucemia neutrofílica crónica (CNL), síndrome hipereosinofílico (HES)); neuroblastoma; neurofibroma (p. ej., neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (p. ej., tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (p. ej., cáncer de huesos); cáncer de ovario (p. ej., cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer de páncreas (p. ej., adenocarcinoma de páncreas, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes); cáncer de pene (p. ej., enfermedad de Paget del pene y del escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (PNT); neoplasia de células plasmáticas;

síndromes paraneoplásicos; neoplasias intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); cáncer de recto; rabdomiosarcoma; cáncer de glándulas salivales; cáncer de piel (p. ej., carcinoma de células escamosas (SCC), queratoacantoma (KA), melanoma, carcinoma de células basales (BCC)); cáncer de intestino delgado (p. ej., cáncer de apéndice); sarcoma de tejido blando (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (MFH), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma); carcinoma de glándulas sebáceas; cáncer de intestino delgado; carcinoma de glándulas sudoríparas; sinovioma; cáncer testicular (p. ej., seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (p. ej., carcinoma papilar de tiroides, carcinoma papilar de tiroides (PTC), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer de vagina; y cáncer de vulva (p. ej., enfermedad de Paget de la vulva).

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de carcinoma adenoide quístico (ACC), leucemia mielocítica aguda (AML) (por ejemplo, AML de linfocitos B, AML de linfocitos T), leucemia mielocítica crónica (CML) (por ejemplo, CML de linfocitos B, LMC de linfocitos T), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Burkitt, cáncer colorrectal (p. ej., cáncer de colon, cáncer de recto, adenocarcinoma colorrectal), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata), cáncer de ovario (p. ej., cistadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario) y síndrome mielodisplásico (MDS).

En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa está asociada con una neoplasia benigna. Por ejemplo, una neoplasia benigna puede incluir adenoma, fibroma, hemangioma, esclerosis tuberosa, y lipoma. Todos los tipos de neoplasias benignas descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En algunas modalidades, la enfermedad proliferativa está asociada con la angiogénesis. Todos los tipos de angiogénesis descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad no proliferativa. Las enfermedades no proliferativas a modo de ejemplo incluyen una enfermedad neurológica, un trastorno autoinmunitario, un trastorno de inmunodeficiencia, una enfermedad de almacenamiento lisosomal, una afección cardiovascular, un trastorno metabólico, una afección respiratoria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad renal o una enfermedad infecciosa.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad

neurológica. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección neurológica. Una enfermedad, trastorno o afección neurológica puede incluir una enfermedad neurodegenerativa, una afección psiquiátrica o una enfermedad musculoesquelética. Una enfermedad neurológica puede incluir además una enfermedad de expansión repetida, por ejemplo, que puede caracterizarse por la expansión de una secuencia de ácido nucleico en el genoma. Por ejemplo, una enfermedad de expansión repetida incluye distrofia miotónica, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, una enfermedad de repetición de trinucleótidos o un trastorno de poliglutamina (por ejemplo, ataxia, síndrome de X frágil). En algunas modalidades, la enfermedad neurológica comprende una enfermedad de expansión repetida, por ejemplo, la enfermedad de Huntington. Enfermedades, trastornos y afecciones neurológicas adicionales incluyen la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, una enfermedad priónica (p. ej., enfermedad de Creutzfeld-Jacob, encefalopatía espongiforme bovina, Kuru o scrapie), un trastorno de retraso mental (p. ej., un trastorno causado por una mutación del gen SETD5, por ejemplo, síndrome de discapacidad intelectual-dismorfismo facial, trastorno del espectro autista), enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy (DLBD), demencia, parálisis supranuclear progresiva (PSP), parálisis bulbar progresiva (PBP), parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), esclerosis lateral primaria, enfermedad de Pick, afasia primaria progresiva, demencia corticobasal, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, atrofia multisistémica, atrofia muscular espinal (AME), atrofia muscular espinobulbar progresiva (p. ej., enfermedad de Kennedy), síndrome pospolio (SPP), ataxia espinocerebelosa, neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PANK), enfermedad degenerativa de la columna/enfermedades degenerativas de la motoneurona, trastorno de la motoneurona superior, trastorno de la motoneurona inferior, síndrome de Hallervorden-Spatz, infarto cerebral, traumatismo cerebral, encefalopatía traumática crónica, ataque isquémico transitorio, Lytigo-bodig (esclerosis lateral amiotrófica-demencia parkinsonismo), demencia parkinsonismo de Guam, esclerosis del hipocampo, degeneración corticobasal, enfermedad de Alexander, enfermedad de Apler, enfermedad de Krabbe, neuroborreliosis, neurosífilis, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Schilder, enfermedad de Batten, síndrome de Cockayne, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y otras encefalopatías espongiformes transmisibles, paraparesia espástica hereditaria, síndrome de Leigh, enfermedades desmielinizantes, lipofuscinosis ceroide neuronal, epilepsia, temblores,

depresión, manía, ansiedad y trastornos de ansiedad, trastornos del sueño (*por ejemplo*, narcolepsia, insomnio familiar fatal), lesiones cerebrales agudas (*por ejemplo*, accidente cerebrovascular, lesión en la cabeza), autismo, enfermedad de Machado-Joseph o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, la enfermedad neurológica comprende la ataxia de Friedrich o el síndrome de Sturge Weber. En algunas modalidades, la enfermedad neurológica comprende la enfermedad de Huntington. En algunas modalidades, la enfermedad neurológica comprende atrofia muscular espinal. Todos los tipos de enfermedades neurológicas descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es un trastorno autoinmunitario o un trastorno de inmunodeficiencia. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usa para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autoinmunitaria, o una enfermedad, trastorno o afección de inmunodeficiencia. Enfermedades, trastornos y afecciones autoinmunitarias y de inmunodeficiencia ejemplares incluyen artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, gota), enfermedad de Chagas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, endometriosis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barrė (SGB), enfermedad de Hashiomoto, hidradenitis supurativa, enfermedad de Kawasaki, espondilitis anquilosante, nefropatía por IgA, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis colágena, colitis linfocítica, colitis isquémica, colitis por derivación, síndrome de Behcet, colitis infecciosa, colitis indeterminada, cistitis intersticial, lupus (p. ej., lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, lupus inducido por fármacos, lupus neonatal), enfermedad mixta del tejido conectivo, morfea, esclerosis múltiple, miastenia gravis, narcolepsia, neuromiotonía, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, psoriasis, artritis psoriásica, polimiositis, cirrosis biliar primaria, policondritis recurrente, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de la persona rígida, vasculitis, vitiligo, un trastorno causado por una mutación de GATA2 (p. ej., deficiencia de GATA2; haploinsuficiencia GATA2; síndrome de Emberger; monocitopenia y deficiencia de complejo de mycobacterium avium/células dendríticas, monocitos, linfocitos B y NK; síndrome mielodisplásico familiar; leucemia mieloide aguda; leucemia mielomonocítica crónica), neutropenia, anemia aplásica y granulomatosis de Wegener. En algunas modalidades, el trastorno autoinmunitario o de inmunodeficiencia comprende candidiasis mucocutánea crónica. Todos los tipos de trastornos autoinmunitarios y

trastornos de inmunodeficiencia descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es una afección cardiovascular. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular. Una enfermedad, trastorno o afección cardiovascular puede incluir una afección relacionada con el corazón o el sistema vascular, como las arterias, las venas o la sangre. Enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares ejemplares incluyen angina, arritmias (auriculares o ventriculares o ambas), insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis, ateroma, aterosclerosis, hipertrofia cardíaca, aneurisma cardíaco o vascular, disfunción de miocitos cardíacos, enfermedad obstructiva carotídea, daño endotelial después de PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), hipertensión que incluye hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), infarto de miocardio, isquemia de miocardio, arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; enfermedad oclusiva de la arteria periférica (EAP), lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido, reestenosis, accidente cerebrovascular, trombosis, ataque isquémico transitorio (AIT), oclusión vascular, vasculitis y vasoconstricción. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones cardiovasculares descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es un trastorno metabólico. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección metabólica. Una enfermedad, trastorno o afección metabólica puede incluir un trastorno o afección que se caracteriza por un metabolismo anormal, como aquellos trastornos relacionados con el consumo de alimentos y agua, la digestión, el procesamiento de nutrientes y la eliminación de desechos. Una enfermedad, trastorno o afección metabólica puede incluir un desequilibrio ácido-base, una enfermedad mitocondrial, un síndrome de emaciación, un trastorno de malabsorción, un trastorno del metabolismo del hierro, un trastorno del metabolismo del calcio, un trastorno por deficiencia de reparación del ADN, un trastorno del metabolismo de la glucosa, hiperlactatemia, un trastorno de la microbiota intestinal. Las condiciones metabólicas ejemplares incluyen obesidad, diabetes (tipo I o tipo II), resistencia a

la insulina, intolerancia a la glucosa, intolerancia a la lactosa, eccema, hipertensión, síndrome de Hunter, enfermedad de Krabbe, anemia de células falciformes, enfermedad de la orina con jarabe de arce, enfermedad de Pompe, y leucodistrofia metacromática. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones metabólicas descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es una afección respiratoria. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección respiratoria. Una enfermedad, trastorno o afección respiratoria puede incluir un trastorno o afección relacionada con cualquier parte del sistema respiratorio, como los pulmones, los alvéolos, la tráquea, los bronquios, las fosas nasales o la nariz. Enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias ejemplares incluyen asma, alergias, bronquitis, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón, toxicidad del oxígeno, enfisema, bronquitis crónica y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones respiratorias descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad renal. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección renal. Una enfermedad, trastorno o afección renal puede incluir una enfermedad, trastorno o afección relacionada con cualquier parte del sistema de producción, almacenamiento y eliminación de desechos, incluidos los riñones, el uréter, la vejiga, la uretra, la glándula suprarrenal y la pelvis. Las enfermedades renales ejemplares incluyen insuficiencia renal aguda, amiloidosis, síndrome de Alport, nefritis por adenovirus, nefronia lobar aguda, necrosis tubular, glomerulonefritis, cálculos renales, infecciones del tracto urinario, enfermedad renal crónica, enfermedad renal poliquística y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (FSGS). En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección renal comprende nefropatía asociada al VIH o nefropatía hipertensiva. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones renales descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad no proliferativa es una enfermedad infecciosa. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección infecciosa. Una enfermedad infecciosa puede ser causada por un patógeno como un virus o una bacteria. Las enfermedades infecciosas ejemplares incluyen el síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH), el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la meningitis, la enfermedad del sueño africana, la actinomicosis, la neumonía, el botulismo, la clamidia, la enfermedad de Chagas, la fiebre por garrapatas de Colorado, el cólera, el tifus, la giardiasis, la intoxicación alimentaria y fiebre hemorrágica del ébola, difteria, dengue, gonorrea, infección estreptocócica (p. ej., grupo A o grupo B), hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, herpes simple, anquilostoma, influenza, infección de Epstein-Barr, enfermedad de Kawasaki, kuru, lepra, leishmaniasis, sarampión, paperas, norovirus, enfermedad meningocócica, malaria, enfermedad de Lyme, listeriosis, rabia, rinovirus, rubéola, tétanos, culebrilla, escarlatina, sarna, fiebre Zika, fiebre amarilla, tuberculosis, toxoplasmosis o tularemia. En algunas modalidades, la enfermedad infecciosa comprende citomegalovirus. Todos los tipos de enfermedades, trastornos o afecciones infecciosas descritos en el presente documento o conocidos en la técnica se contemplan dentro del alcance de la descripción.

En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad de haploinsuficiencia. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección de haploinsuficiencia. Una enfermedad, trastorno o afección de haploinsuficiencia puede referirse a una enfermedad monogénica en la que un alelo de un gen tiene una lesión de pérdida de función, por ejemplo, una lesión de pérdida total de función. En una modalidad, la lesión de pérdida de función está presente en un patrón de herencia autosómico dominante o se deriva de un evento esporádico. En una modalidad, la reducción de la función del producto génico debido al alelo alterado impulsa el fenotipo de la enfermedad a pesar del alelo funcional restante (es decir, dicha enfermedad es haploinsuficiente con respecto al gen en cuestión). En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) aumenta la expresión del locus del gen haploinsuficiente. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) aumenta uno o ambos alelos en el locus del gen haploinsuficiente. Las enfermedades, trastornos y afecciones de haploinsuficiencia ejemplares incluyen síndrome de Robinow, miocardiopatía, ataxia cerebelosa, feocromocitoma, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía, síndrome de Takenouchi-Kosaki, síndrome de Coffin-Siris 2, síndrome de deleción del cromosoma 1p35, ataxia espinocerebelosa 47, sordera, convulsiones, distonía 9,

síndrome de deficiencia de GLUT1 1, síndrome de deficiencia de GLUT1 2, criohidrocitosis por deficiencia de estomatina, carcinoma de células basales, síndrome de nevo de células basales, meduloblastoma, somático, malformaciones cerebrales, degeneración macular, distrofia de conos y bastones, enfermedad de Dejerine-Sottas, neuropatía hipomielinizante, síndrome de Roussy-Levy, glaucoma, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, deficiencia de hormona pituitaria, encefalopatía epiléptica, infantil temprano, síndrome de pterigión poplíteo, síndrome de van der Woude, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Skraban-Deardorff, eritrocitosis, síndrome de megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia, retraso mental, síndrome CINCA, síndrome inflamatorio familiar por frío 1, queratoendotelitis fugax hereditaria, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de Feingold 1, leucemia mieloide aguda, síndrome de Heyn-Sproul-Jackson, síndrome de Tatton-Brown-Rahman, síndrome de Shashi-Pena, paraplejia espástica, autosómica dominante, macroftalmia, colobomatosa, con microcórnea, holoprosencefalia, esquizencefalia, cáncer de endometrio, familiar, cáncer colorrectal, no poliposis hereditaria, trastorno del desarrollo intelectual con facies dismórfica y anomalías del comportamiento, síndrome de hiperestimulación ovárica, esquizofrenia, síndrome de Dias-Logan, insuficiencia ovárica prematura, distonía, respuesta a dopa, debido a deficiencia de sepiapterina reductasa, síndrome de Beck-Fahrner, síndrome de deleción del cromosoma 2p12-p11.2, neuronopatía, paraplejía espástica, mioclónico familiar en adultos, cáncer colorrectal, hipotiroidismo, síndrome de Culler-Jones, holoprosencefalia, mielokathexis, síndrome WHIM, síndrome de Mowat-Wilson, retraso mental, un trastorno del desarrollo intelectual, trastorno del espectro autista, epilepsia, encefalopatía epiléptica, síndrome de Dravet, migrañas, un trastorno de retraso mental (p. ej., un trastorno causado por una mutación del gen SETD5, p. ej., síndrome de discapacidad intelectual-dismorfismo facial, trastorno del espectro autista), un trastorno causado por una mutación de GATA2 (p. ej., deficiencia de GATA2; haploinsuficiencia GATA2; síndrome de Emberger; monocitopenia y deficiencia de complejo de Mycobacterium avium/células dendríticas, monocitos, linfocitos B y NK; síndrome mielodisplásico familiar; leucemia mieloide aguda; leucemia mielomonocítica crónica) y convulsiones febriles.

En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad autosómica recesiva, por ejemplo, con función residual. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autosómica recesiva. Una enfermedad autosómica recesiva con función residual puede referirse a una enfermedad monogénica con heredabilidad homocigótica recesiva o heterocigótica compuesta.

Estas enfermedades también pueden caracterizarse por una actividad insuficiente del producto génico (p. ej., un nivel de producto génico superior al 0 %). En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) puede aumentar la expresión de una diana (por ejemplo, un gen) relacionada con una enfermedad autosómica recesiva con función residual. Las enfermedades autosómicas recesivas ejemplares con función residual incluyen la ataxia de Friedreich, enfermedad de Stargardt, síndrome de Usher, cloriodermia, síndrome del X frágil, acromatopsia 3, síndrome de Hurler, hemofilia B, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Gaucher, retinosquisis ligada al cromosoma X, síndrome de Wiskott-Aldrich, mucopolisacaridosis (Sanfilippo B), deficiencia de DDC, epidermólisis ampollosa distrófica, enfermedad de Fabry, leucodistrofia metacromática y odontocondrodisplasia.

En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es una enfermedad autosómica dominante. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección autosómica dominante. Una enfermedad autosómica dominante puede referirse a una enfermedad monogénica en la que el gen mutado es un gen dominante. Estas enfermedades también pueden caracterizarse por una actividad insuficiente del producto génico (p. ej., un nivel de producto génico superior al 0 %). En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) puede aumentar la expresión de una diana (por ejemplo, un gen) relacionada con una enfermedad autosómica dominante. Las enfermedades autosómicas dominantes ejemplares incluyen la enfermedad de Huntington, acondroplasia, deficiencia de antitrombina III, enfermedad de Gilbert, síndrome de Ehlers-Danlos, telangiectasia hemorrágica hereditaria, poliposis intestinal, eliptosis hereditaria, esferocitosis hereditaria, enfermedad del hueso de mármol, síndrome de Marfan, deficiencia de proteína C, síndrome de Treacher Collins, enfermedad de Von Willebrand, esclerosis tuberosa, osteogénesis imperfecta, poliquistosis renal, neurofibromatosis e hipoparatiroidismo idiopático.

En determinadas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección es un trastorno de activación del parálogo. En determinadas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se usan para prevenir o tratar una enfermedad, trastorno o afección de activación del parálogo. Un trastorno de activación del parálogo puede comprender una mutación homocigótica de un locus genético que conduce a una pérdida de función del producto genético. En estos trastornos, puede existir un locus genético separado que codifica una proteína con función superpuesta (p. ej., parálogo del

desarrollo), que de otro modo no se expresa lo suficiente para compensar el gen mutado. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) activa un gen relacionado con un trastorno de activación del parálogo (por ejemplo, un gen del parálogo).

La célula descrita en el presente documento puede ser una célula anormal. La célula puede estar *in vitro* o *in vivo.* En determinadas modalidades, la célula es una célula proliferativa. En determinadas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En determinadas modalidades, la célula es una célula no proliferativa. En determinadas modalidades, la célula es una célula sanguínea. En determinadas modalidades, la célula es un linfocito. En determinadas modalidades, la célula es una célula neoplásica benigna. En determinadas modalidades, la célula es una célula endotelial. En determinadas modalidades, la célula es una célula inmunitaria. En determinadas modalidades, la célula es una célula neuronal. En determinadas modalidades, la célula es una célula glial. En determinadas modalidades, la célula es una célula cerebral. En determinadas modalidades, la célula es un fibroblasto. En determinada modalidad, la célula es una célula primaria, por ejemplo, una célula aislada de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano).

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad celular mejorada con respecto a un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir permeabilidad celular. La permeabilidad celular puede investigarse, por ejemplo, utilizando un ensayo estándar realizado en células Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) que expresan la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o en células subclonadas MDCKII que expresan la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1); véase, por ejemplo, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) y *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) de $< 2\times10^{-6}$ cm s^{-1}. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) de entre $2\text{-}6\times10^{-6}$ cm s^{-1}. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una medida de permeabilidad celular (Papp) mayor que 6×10^{-6} cm s^{-1}. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad

celular superior al 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra un flujo de salida celular disminuido, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir el eflujo celular. El eflujo celular puede investigarse, por ejemplo, utilizando un ensayo estándar realizado en células Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) que expresan la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o en células subclonadas MDCKII que expresan la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos (MDR1); véase, por ejemplo, *Drug Metabolism and Disposition* 36, 268-275 (2008) y *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107 2225-2235 (2018). En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular inferior a 1,5. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular de entre 1,5 y 5. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una relación de eflujo celular mayor que 5. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción de eflujo celular inferior al 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, aumenta la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, disminuye la expresión de una proteína diana (por ejemplo, HTT o MYB) en una célula o muestra de referencia. El efecto de un compuesto ejemplar de Fórmula (I), (II) o (III)

sobre la abundancia de proteínas se puede medir usando un ensayo estándar para medir la abundancia de proteínas, tal como el sistema de ensayo HiBit (Promega). En este ensayo, el porcentaje de respuesta para cada línea celular respectiva puede calcularse en cada concentración de compuesto de la siguiente manera: % de respuesta = 100 * (S – PC) / (NC – PC). Para la respuesta normalizada en cada concentración, se puede ajustar una regresión logística de cuatro parámetros a los datos y la respuesta se puede interpolar al valor del 50 % para determinar una concentración para la abundancia de proteínas al 50 % (IC_{50}) de un control no tratado. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas inferior a 100 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas entre 100-1000 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas superior a 1000 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una respuesta de abundancia de proteínas superior a 10 uM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la abundancia de proteínas de una proteína diana en aproximadamente 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, modula la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, aumenta la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, disminuye la viabilidad de una célula diana en un sujeto o muestra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, no afecta la viabilidad de una célula (por ejemplo, no es tóxico) en un sujeto o muestra. El efecto de un compuesto ejemplar de

Fórmula (I), (II) o (III) sobre la viabilidad celular se puede medir usando un ensayo estándar para medir la toxicidad celular, tal como el ensayo Cell Titer Glo 2.0 en K562 (leucemia mielógena crónica humana) o células SH-SY5Y (neuroblastoma humano). La concentración a la que se mide la viabilidad celular puede basarse en el ensayo particular utilizado. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración inferior a 100 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración entre 100-1000 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración superior a 1000 nM. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, es tolerado por una célula diana a una concentración superior a 10 uM.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad cerebral mejorada con respecto a un compuesto de referencia, por ejemplo, en un ensayo estándar para medir permeabilidad cerebral. La permeabilidad cerebral se puede medir, por ejemplo, determinando el coeficiente de partición libre (Kpuu) del cerebro. En tal ensayo, el coeficiente de partición del cerebro libre ($K_{p,uu,cerebro}$) puede definirse como la relación entre la concentración del compuesto libre en el cerebro libre y la concentración en plasma libre. Se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$K_{p,uu,\,cerebro} = \frac{f_{u,\,cerebro} \times C_{\,cerebro}}{f_{u,\,plasma} \times C_{\,plasma}}$$

$C_{cerebro}$ y C_{plasma} representan las concentraciones totales en cerebro y plasma, respectivamente. En este ensayo, el $f_{u,cerebro}$ y el $f_{u,plasma}$ pueden ser la fracción libre del compuesto en el cerebro y el plasma, respectivamente. Tanto el $f_{u,cerebro}$ como el $f_{u,plasma}$ pueden determinarse in vitro mediante diálisis de equilibrio. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kp superior a 5. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kp entre 1 y 5. En una modalidad, un compuesto de la

Fórmula (I), (II), o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor de Kp entre 0,2 y 1. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kp inferior a 0,2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kpuu superior a 2,5. En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kpuu entre 0,5 y 2,5. En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kpuu entre 0,1 y 0,5. En una modalidad, un compuesto de Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene un valor Kpuu inferior a 0,1. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una permeabilidad cerebral superior al 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, por ejemplo, en comparación con un compuesto de referencia.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra selectividad por una secuencia de ácido nucleico diana, por ejemplo, secuencia de transcripción de pre-ARNm o abultamiento, en comparación con otra secuencia de ácido nucleico diana, por ejemplo, secuencia de transcripción de pre-ARNm o abultamiento. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra selectividad para HTT, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra selectividad para SMN2, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra selectividad por Diana C, por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con Diana C. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ejemplo, como se describe en el presente documento, muestra

selectividad para MYB por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico relacionada con MYB. La selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra se puede medir usando cualquier número de métodos conocidos en la técnica. En una modalidad, la selectividad se puede medir determinando la proporción de valores de qPCR derivados (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana sobre otra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre otra secuencia de ácido nucleico diana. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre otra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre otra secuencia de ácido nucleico diana. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para una secuencia Diana C sobre otra. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para HTT sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para SMN2 sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una proporción mayor que 1,1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 o 100 de selectividad para MYB sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para HTT sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para MYB sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para HTT sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para MYB sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para HTT sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para SMN2 sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para HTT sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para SMN2 sobre HTT. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3 veces mayor para MYB sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 3

veces mayor para SMN2 sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para MYB sobre SMN2. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad 10 veces mayor para SMN2 sobre MYB. En una modalidad, un compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tiene una selectividad para una secuencia de ácido nucleico diana que es superior al 1 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o más, por ejemplo, en comparación con una segunda secuencia de ácido nucleico.

En determinadas modalidades, los métodos descritos en el presente documento comprenden el paso adicional de administrar uno o más agentes farmacéuticos adicionales en combinación con el compuesto de la Fórmula (I), (II) o (III), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones que comprenden tal compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales agentes farmacéuticos adicionales ejemplares incluyen, entre otros, agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente para aliviar el dolor. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden aumentar sinérgicamente la modulación del empalme inducido por los compuestos o composiciones inventivos de esta descripción en la muestra biológica o sujeto. Por lo tanto, la combinación de los compuestos o composiciones inventivos y el uno o más agentes farmacéuticos adicionales pueden ser útiles en el tratamiento, por ejemplo, de un cáncer u otra enfermedad, trastorno o afección resistente a un tratamiento que utiliza el uno o más agentes farmacéuticos adicionales sin los compuestos o composiciones inventivos.

EJEMPLOS

Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en la presente y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar a partir

de materiales de partida fácilmente disponibles usando modificaciones a los protocolos de síntesis específicos establecidos a continuación que serían bien conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (*es decir*, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, *etc.*), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero los expertos en la técnica pueden determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en Greene *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias allí citadas.

Las reacciones se pueden purificar o analizar según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) (*p. ej.*, ^{1}H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja (IR), espectrofotometría (*p. ej.*, UV-visible), espectrometría de masas (MS), o mediante métodos cromatográficos como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la cromatografía de capa fina (TLC).

RMN de protones: Los espectros de ^{1}H RMN se registraron en solución de $CDCl_3$ en tubos de 5 mm de diámetro (Wildmad) a 24 °C y se recogieron en un BRUKER AVANCE NEO 400 a 400 MHz durante ^{1}H. Se informan los desplazamientos químicos (δ) con respecto al tetrametilsilano (TMS = 0,00 ppm) y expresado en ppm.

LC/MS: La cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS) se realizó en Shimadzu-2020EV usando una columna: Shim-pack XR-ODS (C18, Ø4,6 x 50 mm, 3 µm, 120 Å, 40 °C) funcionando en modo de ionización ESI(+); caudal = 1,2 ml/min. Fase móvil = 0,05 % de TFA en agua o CH_3CN; o en Shimadzu-2020EV usando una columna: Poroshell HPH-C18 (C18, Ø4,6 x 50 mm, 3 µm, 120 Å, 40 °C) funcionando en modo de ionización ESI(+); caudal = 1,2 ml/min. Fase móvil A: agua/$NH_4HCO_3$5 mM, fase móvil B: CH_3CN.)

HPLC quiral analítica: La HPLC quiral analítica se realizó en un Agilent 1260 usando una columna: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 o CHIRALPAK OJ-3, con un caudal de 1,2 ml/min. Fase móvil = MTBE(DEA):EtOH=50:50).

Purificación por HPLC preparativa: la purificación por HPLC preparativa se realizó usando una de las siguientes condiciones de HPLC:

Condición 1: Shimadzu, columna: columna XBridge Prep OBD C18, 30 Å—150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/lNH_4HCO_3) Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 60 ml/min; Gradiente 1: 3 B a 3 B en 2 min; Gradiente 2: 5 % B a 35 % B en 6 min; Gradiente 3: 3 B a 33 B en 6 min; Gradiente 4: 5 % B hasta 45 % en 6 min; Gradiente 5: 3 % B a 23 % B en 6 min; Gradiente 6: 10 % B a 60 % B en 8 min; Gradiente 7: 5 B a 45 B en 10 min; Gradiente 8: 10 % B hasta 47 % B en 10 min; Gradiente 9: 10 % B hasta 50 % B en 8 min; Gradiente 9: 5 % B a 35 % B en 8 min; Gradiente 10: 10 % B a 48 % B en 10 min; Gradiente 11: 20 % B a 52 % B en 8 min; Gradiente 12: 20 % B a 50 % B en 6 min; Gradiente 13: 20 % B a 43% B en 8 min; Gradiente 14: 15 % B a 45 % B en 8 min; Gradiente 14: 10 % B a 55 % B en 8 min; Gradiente 15: 5 % B a 38 % B en 10 min; Gradiente 16: 10 % B a 35 % B en 8 min; Gradiente 17: 5 % B a 42 % B en 8 min; Gradiente 18: 5 % B a 30 % B en 8 min; Gradiente 18: 5 % B a 40 % B en 8 min; Gradiente 19: 5 % B a 45 % B en 8 min; Gradiente 21: 5 % B a 37 % B en 8 min; Gradiente 22: 5 % B a 65 % B en 8 min; Gradiente 23: 10 % B a 48 % B en 6 min.

Condición 2: Columna: Columna Xselect CSH OBD 30*150 mm 5 µm, n; Fase móvil A: agua (10 mmol/l NH_4HCO_3); Fase Móvil B: acetonitrilo; Caudal: 60 ml/min; Gradiente 1: 10 B a 55 B en 8 min; Gradiente 2: 5 B a 50 B en 8 min; Gradiente 3: 10 B a 60 B en 10 min; Gradiente 4: 10 B a 40 B en 8 min; Gradiente 5: 5 B a 65 B en 8 min; Gradiente 6: 3 % B a 63 % B en 6 min; Gradiente 7: 10 % B a 52 % B en 8 min; Gradiente 8: 5 % B a 37 % B en 8 min; Gradiente 9: 10 % B a 38 % B en 8 min; Gradiente 10: 3 % B a 75 % B en 8 min; Gradiente 11: 10 % B a 42 % B en 8 min; Gradiente 12: 15 % B a 40 % B en 10 min; Gradiente 13: 10 % B a 60 % B en 8 min; Gradiente 14: 5 % B a 35 % B en 8 min.

Condición 3: Columna: EP-C18M 10 µm 120A; Fase móvil A: agua (1 mmol/l HCl); Fase Móvil B: acetonitrilo; Caudal: 100 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 35 min.

Condición 4: Columna: Poroshell HPH-C18, 3,0*50 mm, 2,7 um; Fase Móvil A: agua (NH_4HCO_3 5mM); Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 1,2 ml/min; Gradiente 1:10 % B a 95 % B en 1,2 min, mantener durante 0,5 min.

Condición 5: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de ácido fórmico); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente 1: 3 % fase B hasta 18 % en 6 min.

Condición 6: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % HCl); Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 60 ml/min; Gradiente 1: 3 % fase B hasta 3 % en 2 min.

Condición 7: Columna: X Select CSH OBD 30 x 150 mm 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de ácido fórmico); Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 60 ml/min; Gradiente 1: 3 % fase B hasta 20 % en 8 min.

Condición 8: Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % HCl); Fase móvil B: acetonitrilo; Gradiente 1: 5 % B a 35 % B en 8 min; Gradiente 2: 25 % B a 85 % B en 8 min.

Condición 9: Columna: YMC-Actus Triart C18, 30 mm x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3); Fase móvil B: acetonitrilo; Caudal: 60 ml/min. Gradiente 1: 10 % B a 70 % B en 8 min; Gradiente 2: 15 % B a 55 % B en 8 min; Gradiente 3: 5 % B a 65 % B en 8 min; Gradiente 3: 5 % B a 45 % B en 8 min; Gradiente 4:15 % B a 45 % B en 10 min.

Condición 10: Columna: SunFire Prep 19*150 mm, 10 nm; Fase Móvil A: agua (0,05 % NH_4OH); Fase Móvil B: acetonitrilo; Gradiente 1: 35 % B a 55 % B en 7 min; Gradiente 2: 30 % B a 50 % B en 7 min; Gradiente 3: 10 % B a 20 % B en 7 min.

Condición 11: Columna: XBridge Prep OBD 19*150 mm, 8 µm; Fase Móvil A: agua (0,05 % $NH_3.H_2O$), Fase Móvil B: acetonitrilo; Caudal: 20 ml/min; Gradiente 1: 30 % B a 70 % B en 8 min; Gradiente 2: 10 % B a 60 % B en 8 min; Gradiente 3: 27 % B a 52 % B en 8 min.

Condición 12: Columna: Welch Ultimate XB-C18 50*250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua (0,1 % TFA), Fase Móvil B: acetonitrilo; Caudal: 90 ml/min; Gradiente 1: 11 % B a 46 % B en 12 min; Gradiente 2: 2 % B a 30 % B en 14 min; Gradiente 3: 30 % B a 30 % B en 3 min; Gradiente 4: 15 % B a 60 % B en 12 min.

HPLC quiral preparativa: la purificación por HPLC quiral se realizó en un Gilson-GX 281 usando una columna: CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 o CHIRALPAK OJ-3.

Condición 1: Columna: CHIRALPAK IG, 3 x 25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: MTBE (0,1 % DEA), Fase Móvil B: etanol; Caudal: 20 ml/min; Gradiente 1: 50 B a 50 B en 18 min.

Condición 2: Columna: CHIRAL ART Cellulose-SC, 3*25 cm, 5 µm; Fase Móvil A: NH_3 2 M al 0,1 % en metanol, Fase Móvil B: IPA: DCM (2:1); Caudal: 35 ml/min; Gradiente 1: 50 % B a 50 % B en 18 min.

Cromatografía ultrarrápida inversa: la purificación mediante cromatografía ultrarrápida inversa se realizó usando una de las siguientes condiciones:

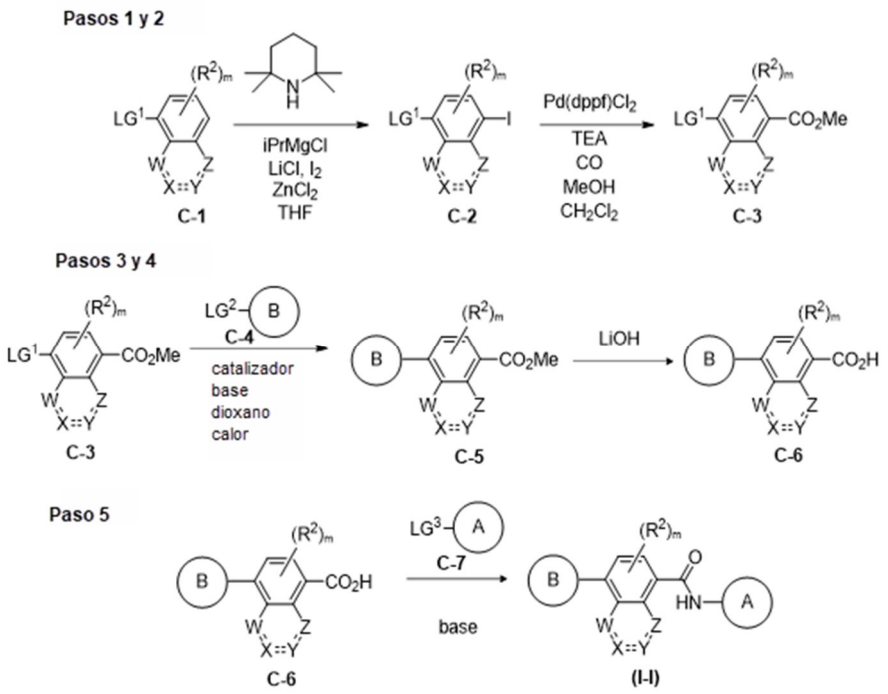
Condición 1: Columna, C18; Fase móvil: MeOH en agua; Gradiente 1, 10 % a 50 % en 10 min; Detector, UV 254 nm.

Condición 2: Columna, gel de spilice; Fase móvil: MeOH en agua; Gradiente 1, 10 % a 50 % en 10 min; Detector, UV 254 nm.

Esquema sintético general

Los compuestos de la presente descripción se pueden preparar usando un protocolo sintético ilustrado en los esquemas ejemplares (Esquemas A y B) que se muestran a continuación.

Esquema A:



Esquema A1. Un método ejemplar para preparar un compuesto de la Fórmula (I); en donde A, B, W, X, Y, Z, R^2 y m son como se definen en el presente documento; y LG^1, LG^2 y LG^3 son cada uno independientemente hidrógeno o un grupo saliente (por ejemplo, halo, $–B(OR^{12})_2$).

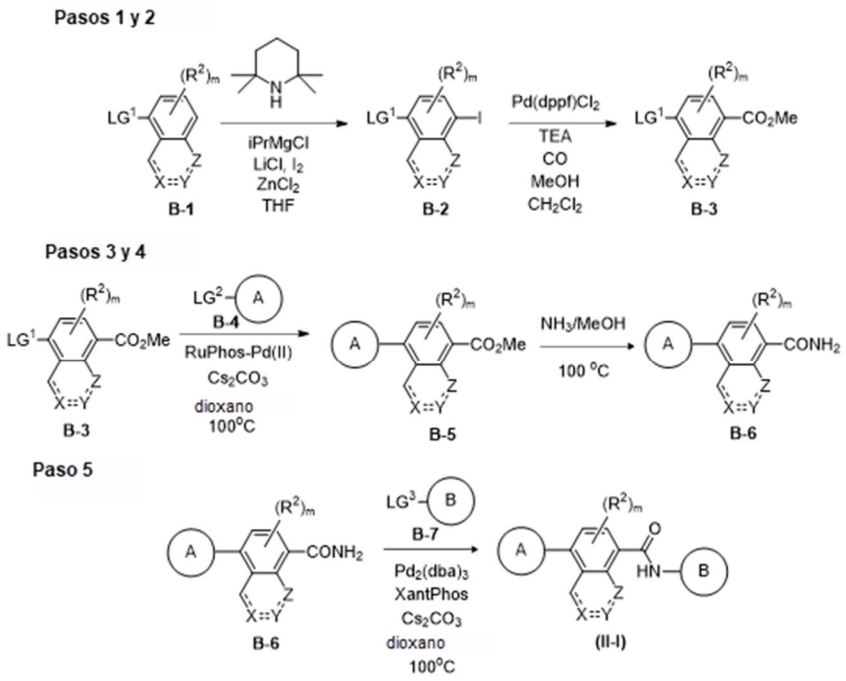
En el Esquema A1 se proporciona un método ejemplar para preparar un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I-I). En el Paso 1, C-2 se prepara tratando C-1 con una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), cloruro de litio (LiCl), yodo (I_2) y cloruro de zinc ($ZnCl_2$) en tetrahidrofurano (THF), o con una combinación similar de reactivos o disolvente. En el Paso 2, C-3 se prepara incubando C-2 con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$), monóxido de carbono (CO) y trietilamina (TEA), en una mezcla de metanol (MeOH) y diclorometano (CH_2Cl_2) o una mezcla similar de disolventes. También se pueden usar catalizadores alternativos al $Pd(dppf)Cl_2$, tales como un catalizador de paladio adecuado, y/o usar reactivos alternativos suficientes para proporcionar C-3.

En el paso 3, se prepara C-5 incubando C-3 con C-4 en presencia de un catalizador, como un catalizador de rutenio, paladio o cobre (p. ej., $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, XPhos-Pd(II)-

G2, XPhos-Pd(II)-G3, ^{t}BuBrettphos-Pd(II)-G3, RuPhos-Pd(II), RuPhos-Pd(II)-G2, RuPhos-Pd(II)-G3, o CuI, o reactivo similar), y una base (por ejemplo, Cs_2CO_3, K_2CO_3, o un reactivo similar). La reacción se puede realizar en dioxano o un disolvente similar, a 80 °C, 100 °C o una temperatura suficiente para proporcionar C-5. Luego, C-5 se convierte en C-6 mediante tratamiento con hidróxido de litio a una temperatura suficiente para proporcionar C-6.

C-6 y C-7 se acoplan para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I-I) en el Paso 5. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de una base (por ejemplo, Cs_2CO_3, DIEA, N-metilimidazol, o una alternativa adecuada). La reacción se puede realizar en dimetilformamida o un disolvente similar, a una temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula (I-I). Cada material de partida y/o intermedio en el Esquema A1 puede protegerse y desprotegerse usando métodos de grupos protectores estándar. Además, la purificación y caracterización de cada intermedio así como del compuesto final de Fórmula (I) se puede realizar mediante cualquier procedimiento aceptado.

Esquema 1.



Esquema B1. Un método ejemplar para preparar un compuesto de la Fórmula (I); en donde A, B, X, Y, Z, R^2 y m son como se definen en el presente documento; y LG^1, LG^2 y LG^3 son cada uno independientemente un grupo saliente (por ejemplo, halo, $–B(OR^{12})_2$).

En el Esquema B1 se proporciona un método ejemplar para preparar un compuesto descrito en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I-I). En el Paso

1, B-2 se prepara tratando B-1 con una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl), cloruro de litio (LiCl), yodo (I_2) y cloruro de zinc ($ZnCl_2$) en tetrahidrofurano (THF), o con una combinación similar de reactivos o disolvente. En el Paso 2, B-3 se prepara incubando B-2 con dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) ($Pd(dppf)Cl_2$), monóxido de carbono (CO) y trietilamina (TEA), en una mezcla de metanol (MeOH) y diclorometano (CH_2Cl_2) o una mezcla similar de disolventes. También se pueden usar catalizadores alternativos al $Pd(dppf)Cl_2$, tales como un catalizador de paladio adecuado, y/o usar reactivos alternativos suficientes para proporcionar B-3.

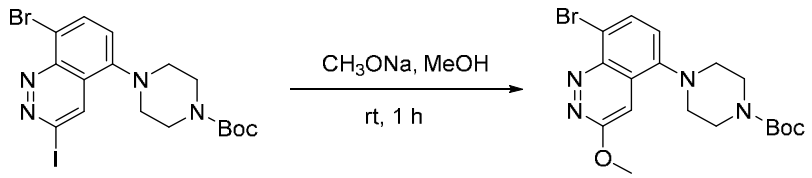
En el Paso 3, B-5 se prepara incubando B-3 con B-4 en presencia de RuPhos-Pd(II) (por ejemplo, RuPhos-Pd(II)-G2 o RuPhos-Pd(II)-G3), y carbonato de cesio (Cs_2CO_3) o un reactivo similar. El paso 3 también se puede llevar a cabo utilizando un catalizador alternativo al RuPhos-Pd(II), como otro catalizador de rutenio. La reacción se puede realizar en dioxano o un disolvente similar, a 100 °C o una temperatura suficiente para proporcionar B-5. Luego, B-5 se convierte en B-6 mediante tratamiento con una mezcla de amoníaco y metanol, a 100 °C o una temperatura suficiente para proporcionar B-6.

B-6 y B-7 se acoplan para proporcionar un compuesto de la Fórmula (I-I) en el Paso 5. Esta reacción de acoplamiento se puede realizar en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$, XantPhos y carbonato de cesio o una alternativa adecuada. El paso 5 también se puede llevar a cabo usando un catalizador alternativo al $Pd_2(dba)_3$, como otro catalizador de paladio, y/o un ligando alternativo a XantPhos (por ejemplo, un ligando de fosfina diferente). La reacción se puede realizar en dioxano o un disolvente similar, a 100 °C o una temperatura suficiente para proporcionar el compuesto de la Fórmula (I-I). Cada material de partida y/o intermedio en el Esquema B puede protegerse y desprotegerse usando métodos de grupos protectores estándar. Además, la purificación y caracterización de cada intermedio así como del compuesto final de Fórmula (I) se puede realizar mediante cualquier procedimiento aceptado.

Los protocolos ejemplares para la síntesis de los compuestos de la Tabla 1, por ejemplo, los Compuestos 1-160, que representan los Ejemplos 1-56, se pueden encontrar en el documento WO 2021/174164. Se pueden encontrar protocolos ejemplares para la síntesis de compuestos en la Tabla 3, por ejemplo, Compuestos 575-681, en el documento WO 2021/174174. Cada una de las referencias anteriores se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Ejemplo 57: Síntesis del compuesto 183

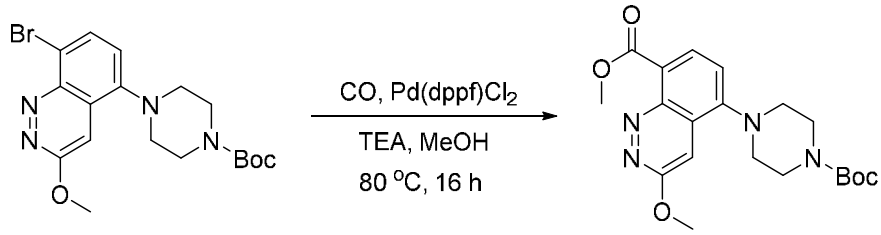
Síntesis del intermedio C1



C1

A una solución agitada de 4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,462 mmol, 1,0 equiv., 80 %) en DMF (4,8 ml) se le añadió CH_3ONa (166,5 mg, 0,924 mmol, 2,0 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-(8-bromo-3-metoxicinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 423,2 $[M+H]^+$.

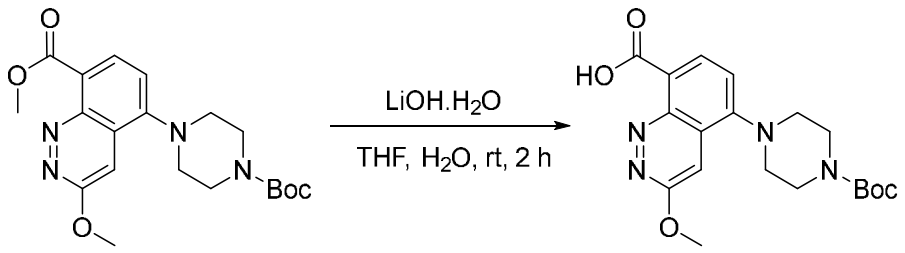
Síntesis del intermedio C2



C1 **C2**

A una solución de 4-(8-bromo-3-metoxicinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,331 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (24,2 mg, 0,033 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min, luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró para eliminar los sólidos residuales. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxilato de metilo (50 mg , 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):403,2 $[M+H]^+$.

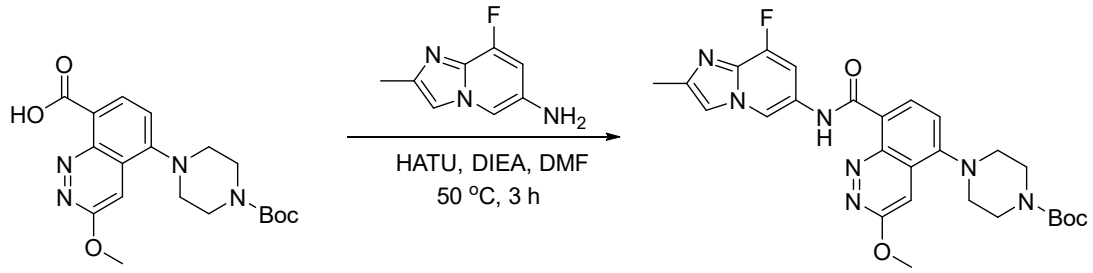
Síntesis del intermedio C3



C2 **C3**

A una mezcla agitada de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 0,124 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidrato de litiool (41,7 mg, 0,992 mmol, 8,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, luego se concentró al vacío y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se acidificó a pH 6 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxicinolin-8-carboxílico (40 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 389,0$[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C4

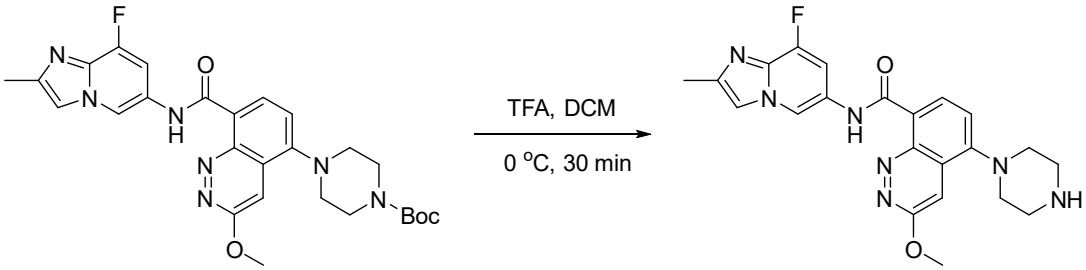


C3 **C4**

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxílico (40 mg, 0,103 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (70,5 mg, 0,185 mmol, 1,8 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (39,9 mg, 0,309 mmol, 3,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (34,0 mg, 0,206 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-

a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxicinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 36 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):536,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 183

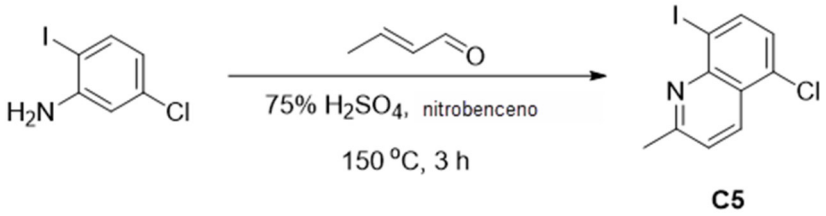


C4 **183**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxicinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,047 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (0,3 mg) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 ºC y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 1, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (5,1 mg, 25 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):436,2 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (s, 1H), 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 58: Síntesis del compuesto 162

Síntesis del intermedio C5

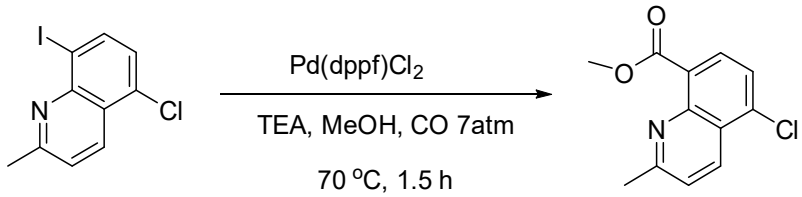


C5

A una mezcla agitada de 5-cloro-2-yodoanilina (10,0 g, 39,4 mmol, 1,0 equiv.), crotonaldehído (3,3 g, 47,3 mmol, 1,2 equiv.) y nitrobenceno (4 ml) se le añadió H_2SO_4 al 75 % (7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 150 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml), se basificó a pH 7 con Na_2CO_3 (acuoso) saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para proporcionar 5-cloro-8-yodo-2-metilquinolina (2 g, 17 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 304 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H).

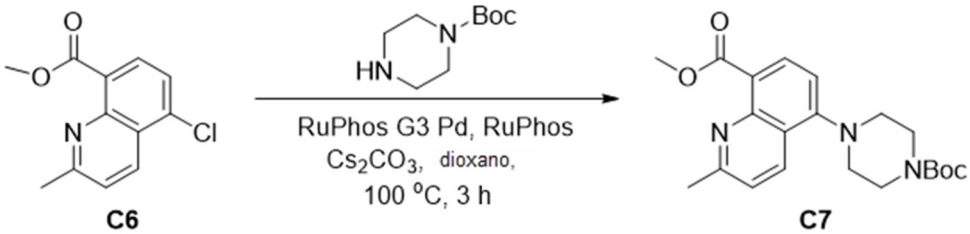
Síntesis del intermedio C6



C5 **C6**

A una mezcla agitada de 5-cloro-8-yodo-2-metilquinolina (2 g, 6,5 mmol, 1,0 equiv.), metanol (20 ml) y TEA (2,0 g, 19,7 mmol, 3,0 equiv.) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (480 mg, 0,6 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 70 °C en una atmósfera de CO, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 5-cloro-2-metilquinolin-8-carboxilato de metilo (1,3 g, 84 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Síntesis del intermedio C7

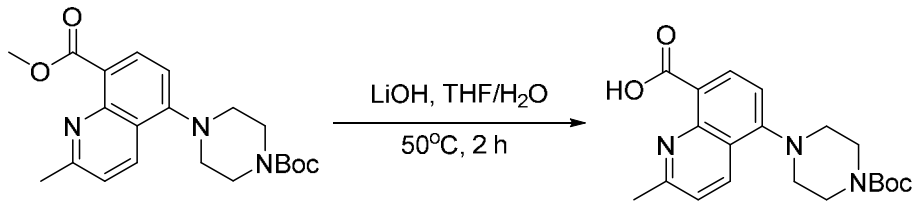


C6 **C7**

Una mezcla de 5-cloro-2-metilquinolin-8-carboxilato de metilo (300 mg, 1,2 mmol, 1,0 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (474,1 mg, 2,5 mmol, 2 equiv.), Cs_2CO_3 (1244,2 mg, 3,8 mmol, 3 equiv.), RuPhos (118,8 mg, 0,2 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Pd G3 (0,1 equiv.) y dioxano (3 ml) se agitó durante 3 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió a

temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilquinolina-8-carboxilato de metilo como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 386 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

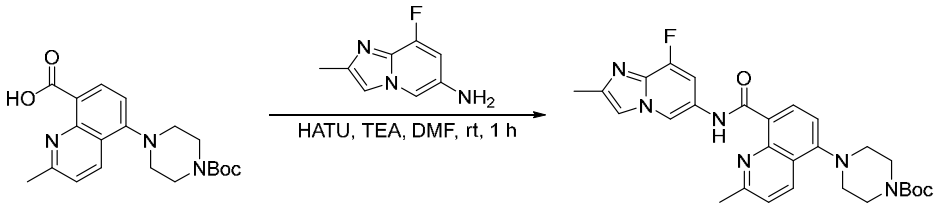
Síntesis del intermedio C8



C7 **C8**

A una mezcla agitada de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilquinolin-8-carboxilato de metilo (350 mg, 0,9 mmol, 1,0 equiv.) y $LiOH.H_2O$ (152,4 mg, 3,6 mmol, 4 equiv.) se añadió THF (4 ml) y agua (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 50 °C y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml), se acidificó a pH 6 con HCl 1 N (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilquinolin-8-carboxílico (320 mg, 95 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 372 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 3,12 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

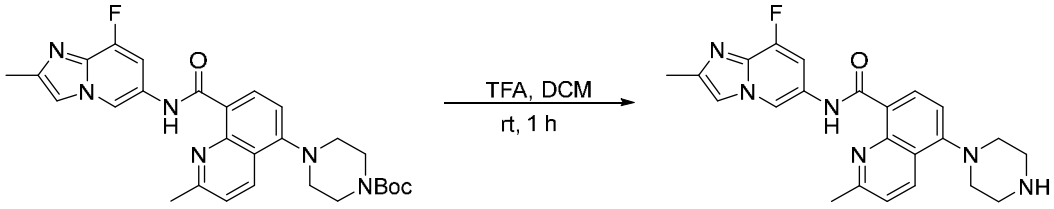
Síntesis del intermedio C9



C8 **C9**

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metilquinolin-8-carboxílico (80 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (39,1 mg, 0,2 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió HATU (122,8 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv.) y TEA (65,3 mg, 0,6 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se inactivó con agua (5 ml) a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 63 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 519 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 162



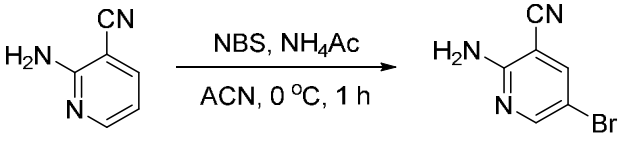
C9 **162**

A una mezcla agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (0,8 ml) se añadió TFA (0,16 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-5-(piperazin-1-il)quinolin-8-carboxamida, ácido trifluoroacético (35,8 mg, 55 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 419 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,63 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H),

7,61 (dd, *J* = 18,0, 10,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 4H), 3,33 (s, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 59: Síntesis del compuesto 167

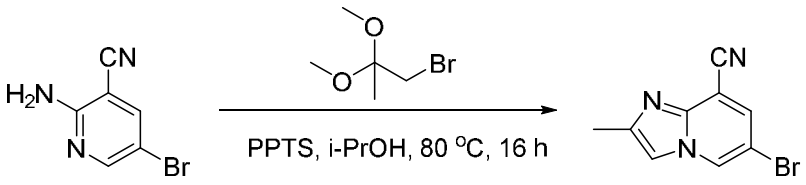
Síntesis del intermedio C10



C10

A una solución agitada de 2-aminopiridin-3-carbonitrilo (5 g, 41,97 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió acetato de amonio (0,3 g, 4,15 mmol, 0,1 equiv.) y NBS (8,2 g, 46,16 mmol, 1,1 equiv.) a 0 °C bajo. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 2-amino-5-bromopiridina-3-carbonitrilo (7,2 g, 87 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 198 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C11

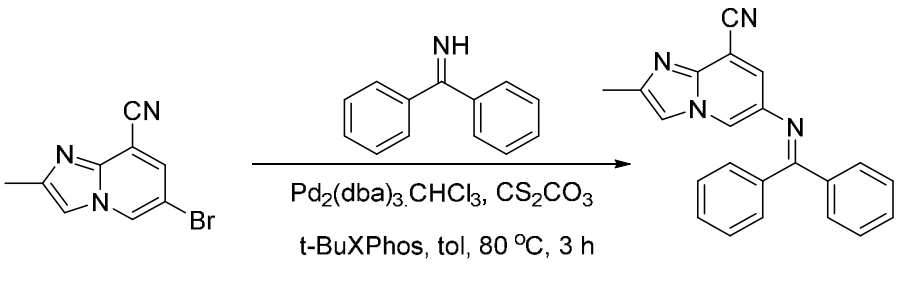


C10 **C11**

A una mezcla agitada de 2-amino-5-bromopiridin-3-carbonitrilo (2 g, 10,10 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (2,0 g, 11,11 mmol, 1,1 equiv.) en *i*-PrOH (20 ml) se añadió PPTS (250 mg, 1,01 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con

PE/EA (2:1) para proporcionar 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (2,2 g, 92 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$.

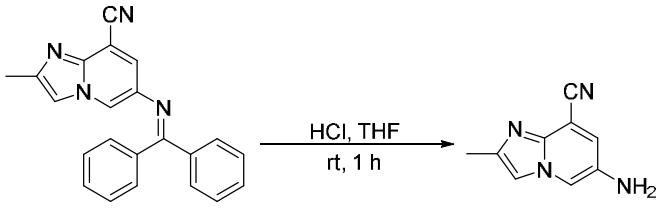
Síntesis del intermedio C12



C11 **C12**

A una mezcla agitada de 6-bromo-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (0,8 g, 3,38 mmol, 1,0 equiv.) y difenilmetanimina (0,6 g, 3,38 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (8 ml) se añadió Cs_2CO_3 (3,31 g, 10,16 mmol, 3,0 equiv.), t-BuXPhos (0,29 g, 0,67 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3CHCl_3$ (350 mg, 0,33 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2:1) para proporcionar 6-[(difenilmetiliden)amino]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (700 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 355 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C13

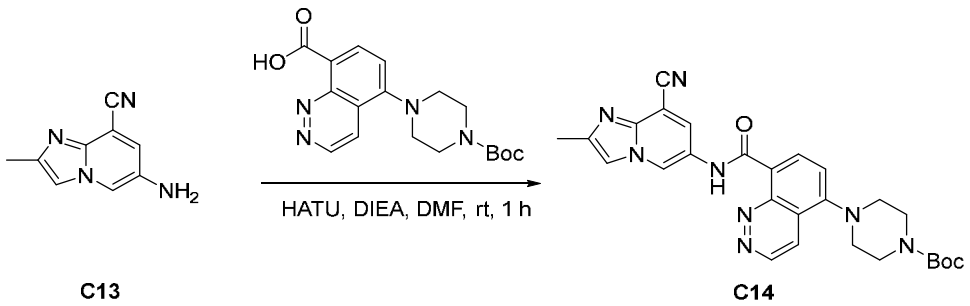


C12 **C13**

A una solución agitada de 6-[(difenilmetiliden)amino]-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (700 mg, 2,08 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3,5 ml) se le añadió HCl (6 M) (3,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se diluyó

con agua (10 ml), se neutralizó a pH 7 con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 6-amino-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo; metilamina (320 mg, 76 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 173 $[M+H]^+$.

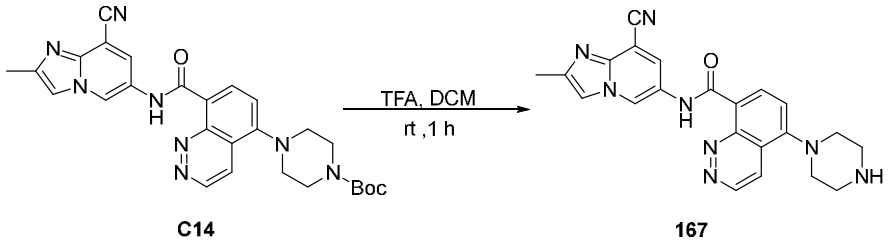
Síntesis del intermedio C14



C13 **C14**

A una mezcla agitada de 6-amino-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-carbonitrilo (100 mg, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) y ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolina-8-carboxílico (312,2 mg, 0,87 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió HATU (441,6 mg, 1,16 mmol, 2,0 equiv.) y DIEA (225,1 mg, 1,74 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 30 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 167

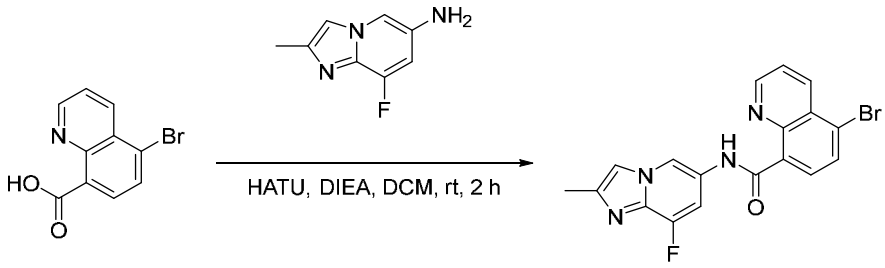


C14 167

A una solución agitada de 4-[8-({8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 ha temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 2) para proporcionar sal de ácido trifluoroacético N-{8-ciano-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-(piperazin-1-il) cinolin-8-carboxamida (23,8 mg, 32,86 %) en forma de un sólido amarillo. **LCMS** (ES, m/z): 413 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,52 (dd, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 19,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,38 (s, 4H), 2,41 (s, 3H).

Ejemplo 60: Síntesis del compuesto 165

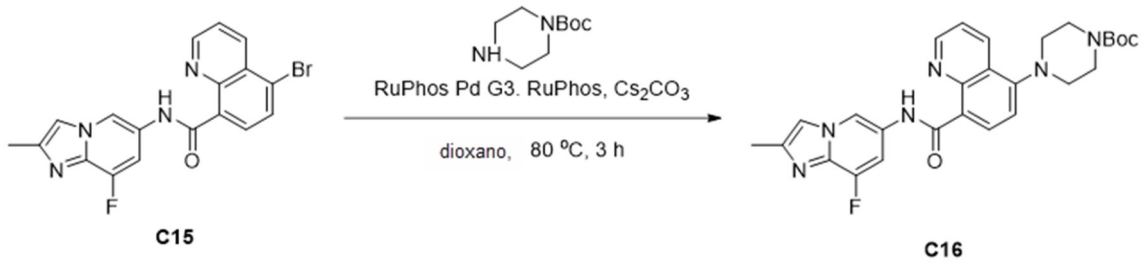
Síntesis del intermedio C15



C15

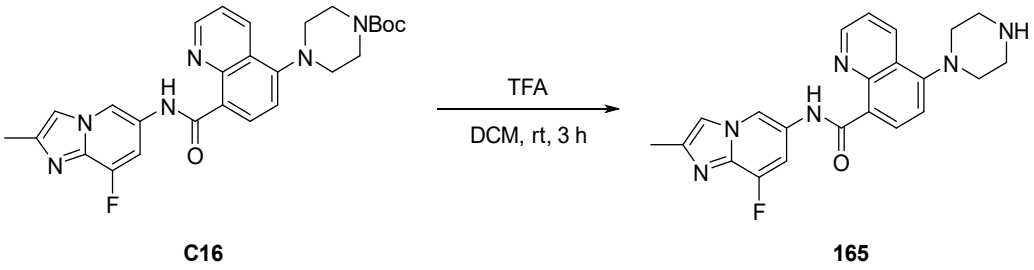
A una mezcla agitada de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (190 mg, 1,150 mmol, 1,00 equiv.) y ácido 5-bromoquinolin-8-carboxílico (318,95 mg, 1,265 mmol, 1,10 equiv.) en DCM (38,00 ml) se añadió HATU (524,86 mg, 1,380 mmol, 1,2 equiv.) y DIEA (446,01 mg, 3,450 mmol, 3 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 1, Gradiente 1) para proporcionar 5-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinolin-8-carboxamida (245 mg, 53 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 399 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C16



A una mezcla agitada de 5-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinolin-8-carboxamida (40 mg, 0,100 mmol, 1,00 equiv.), Cs_2CO_3 (98,29 mg, 0,300 mmol, 3 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (37,32 mg, 0,200 mmol, 2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadió RuPhos (9,35 mg, 0,020 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,38 mg, 0,010 mmol, 0,1 equiv.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 1, Gradiente 2) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinolina-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 79 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 505 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 165

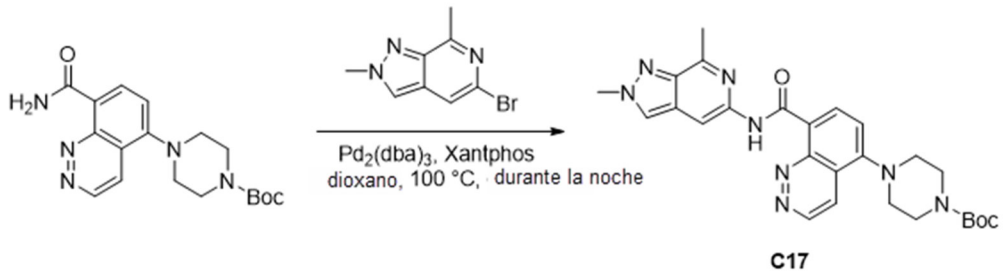


Una mezcla de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,089 mmol, 1,00 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y después se basificó a pH 8 con NH_3 7M (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC

preparatoria (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-(piperazin-1-il) quinolina-8-carboxamida (18 mg, 50 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 405 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H), 9,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,18 (dd, *J* = 4,3, 1,8 Hz, 1H), 8,67 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,11 – 3,05 (m, 4H), 3,00 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 61: Síntesis del compuesto 178

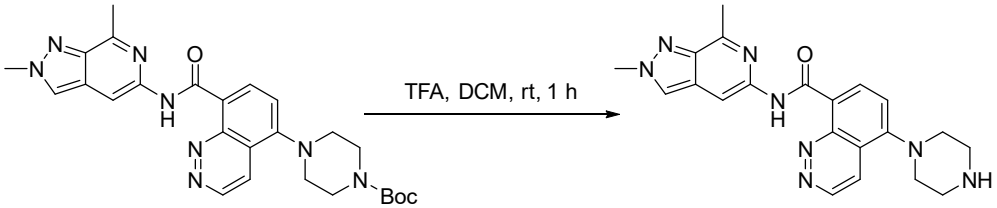
Síntesis del intermedio C17



C17

Una mezcla de 4-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120,0 mg, 0,336 mmol, 1,0 equiv.), 5-bromo-2,7-dimetilpirazolo[3,4-c]piridina (91,0 mg, 0,403 mmol, 1,2 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (30,7 mg, 0,034 mmol, 0,1 equiv.), xantphos (38,8 mg, 0,067 mmol, 0,2 equiv.) y dioxano (4 ml) se agitó durante la noche a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 / MeOH (20:1) para proporcionar 4-[8-({2,7-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 64 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 503 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 178



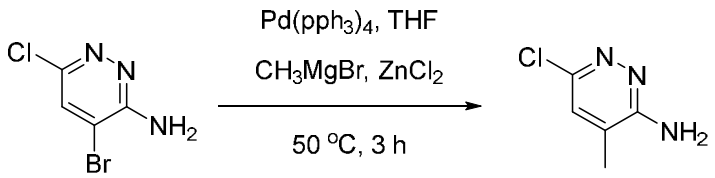
C17 **178**

Una mezcla de 4-[8-({2,7-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,179 mmol, 1,0 equiv.), DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó

durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 3, Gradiente 2) para proporcionar N-{2,7-dimetilpirazolo[3,4-c]piridin-5-il}-5-(piperazin-1-il)cinolina- 8-carboxamida (30 mg, 41%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 403 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,48-8,35 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,17-3,07 (m, 4H), 3,00 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 63: Síntesis del compuesto 170

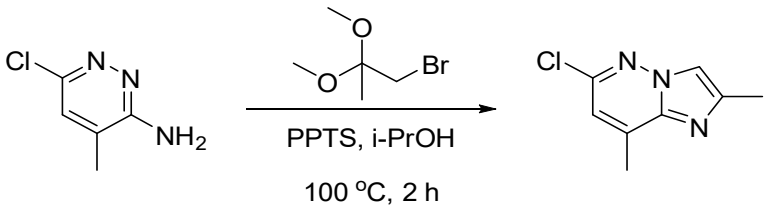
Síntesis del intermedio C20



C20

A una solución agitada de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (2 g, 9,595 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se le añadió CH_3MgBr (8,9 ml, 77,249 mmol, 8,0 equiv.) gota a gota a 0 ºC bajo atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (110,9 mg, 0,096 mmol, 0,01 equiv.) y $ZnCl_2$ (6,8 ml, 49,884 mmol, 5,2 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante 30 min más a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2. A la mezcla resultante se le añadió CH_3MgBr (8,9 ml, 77,249 mmol, 8,0 equiv.) en porciones a 50 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 ºC en una atmósfera de N_2, luego se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 200 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/1) para proporcionar 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (1,47 g, 99 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):144 [M+H]$^+$.

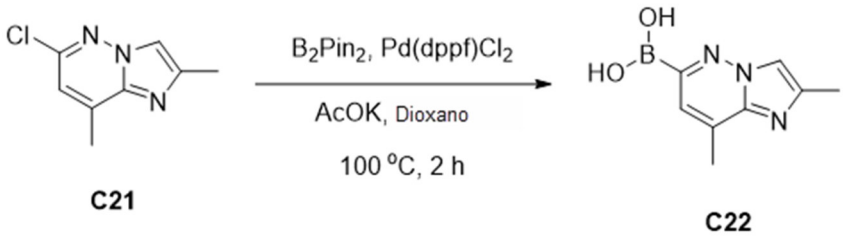
Síntesis del intermedio C21



C20 **C21**

A una mezcla agitada de 6-cloro-4-metilpiridazin-3-amina (1,46 g, 10,169 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (2,23 g, 12,203 mmol, 1,2 equiv.) en isopropanol (29,2 ml) se añadió gota a gota PPTS (0,18 g, 0,712 mmol, 0,07 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con isopropanol (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (1,4 g, 76 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):182 $[M+H]^+$.

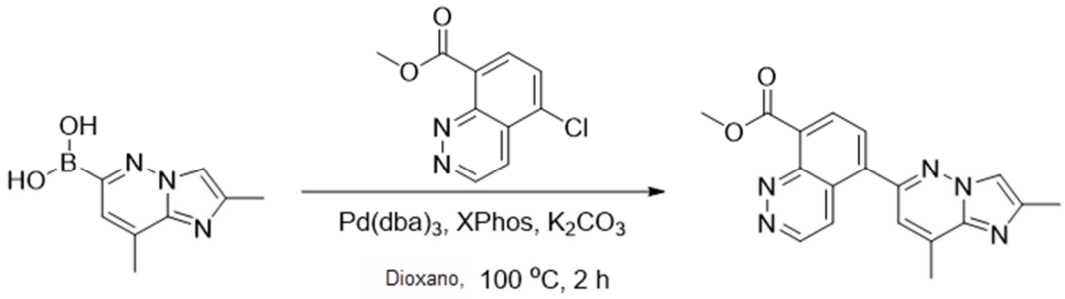
Síntesis del intermedio C22



C21 **C22**

A una mezcla agitada de 6-cloro-2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazina (20 mg, 0,110 mmol, 1,0 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (41,9 mg, 0,165 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (0,5 ml) se añadió AcOK (21,61 mg, 0,220 mmol, 2,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (40,29 mg, 0,055 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. **LCMS** (ES, *m/z*):192,0 $[M+H]^+$.

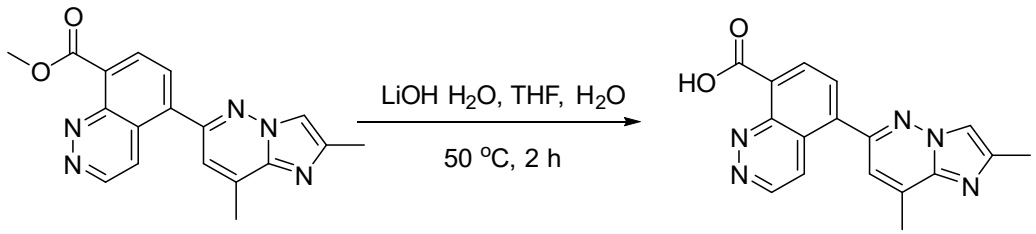
Síntesis del intermedio C23



C22 **C23**

A una solución agitada de ácido 2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-ilborónico (100 mg, 0,524 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (144,7 mg, 1,048 mmol, 2,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (38,3 mg, 0,052 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 ha 100°C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparatoria (CH_2Cl_2/MeOH 20:1) para proporcionar 5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (20 mg, 11 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 334,2 $[M+H]^+$.

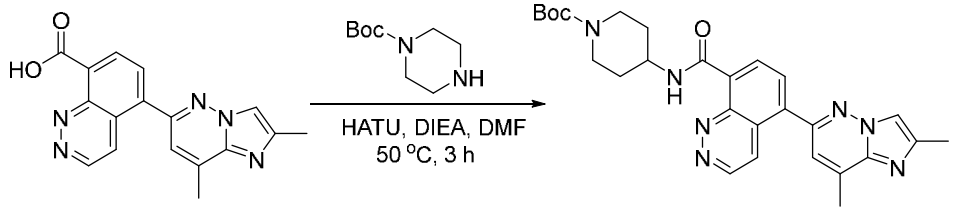
Síntesis del intermedio C24



C23 **C24**

A una mezcla agitada de 5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (20 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en THF (0,1 ml) y agua (0,1 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (12,6 mg, 0,300 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 ºC, luego se concentró al vacío. **LCMS** (ES, *m/z*):320 $[M+H]^+$.

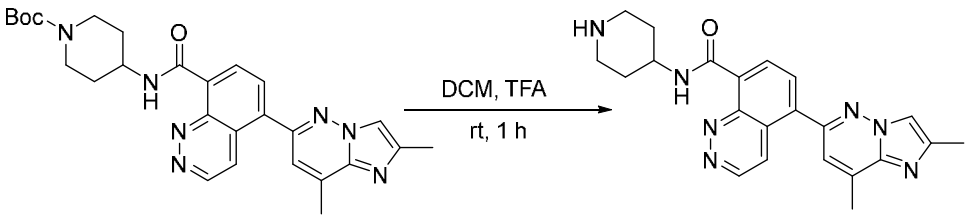
Síntesis del intermedio C25



C24 **C25**

A una solución agitada de ácido 5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}cinolin-8-carboxílico (30 mg, 0,094 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,6 ml) se le añadió DIEA (36,4 mg, 0,282 mmol, 3,0 equiv.), HATU (53,6 mg, 0,141 mmol, 1,5 equiv.) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (24,5 mg, 0,122 mmol, 1,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}cinolin-8-amido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 64 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):502 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 170

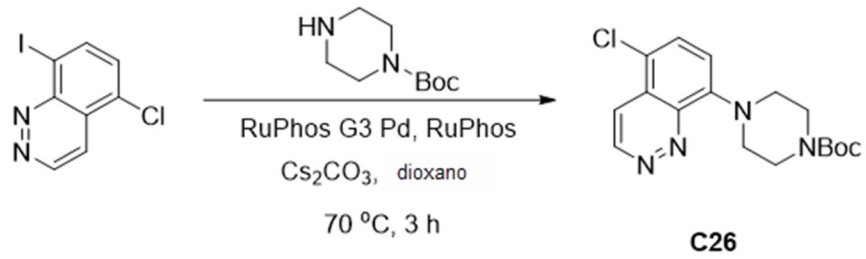


C25 **170**

A una solución agitada de 4-(5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}cinolin-8-amido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,060 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se le añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar sal del ácido trifluoroacético 5-{2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-N-(piperidin-4-il)cinolina-8-carboxamida (1,4 mg, 6 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):402 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 9,52 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,53-4,28 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 4H), 2,71-2,70 (m, 4H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 64: Síntesis del compuesto 166

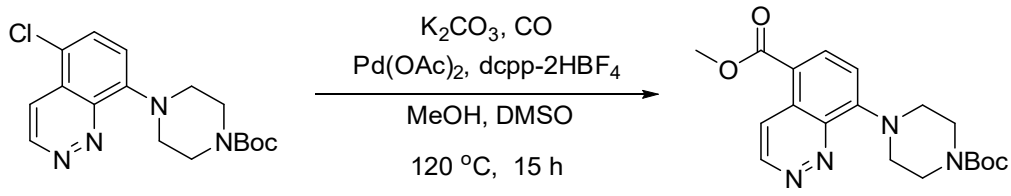
Síntesis del intermedio C26



C26

A una mezcla agitada de 5-cloro-8-yodocinolina (90,0 mg, 0,310 mmol, 1,0 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (69,2 mg, 0,372 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (302,8 mg, 0,930 mmol, 3,0 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,9 mg, 0,031 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 ℃ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 4-(5-clorocinolin-8-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 74 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*):349 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C27

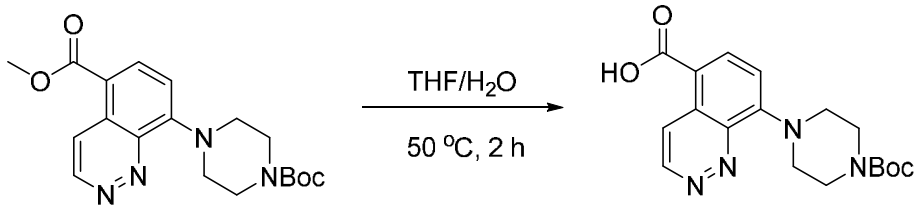


C26 **C27**

A una mezcla agitada de 4-(5-clorocinolin-8-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,229 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (5 ml) y metanol (1 ml) se le añadió K_2CO_3 (47,5 mg, 0,344 mmol, 1,5 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (5,1 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y DCPP (28,1 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de dióxido de carbono. La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 120 °C en una atmósfera de dióxido de carbono. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un

residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/1) para proporcionar 8-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)cinolin-5-carboxilato de metilo (28 mg, 33 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):373 $[M+H]^+$.

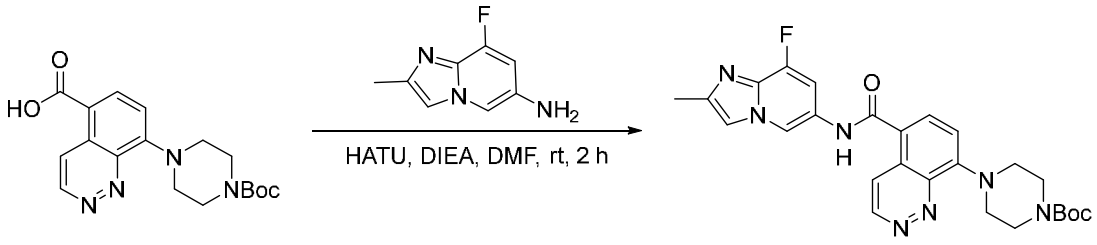
Síntesis del intermedio C28



C27 **C28**

A una mezcla agitada de 8-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-5-carboxilato de metilo (28,0 mg, 0,075 mmol, 1,0 equiv.) en THF (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió se añadió $LiOH.H_2O$ (9,5 mg, 0,225 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, luego se neutralizó a pH 7 con HCl (ac.) (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar ácido 8-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-5-carboxílico (25 mg, 93 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):359 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C29

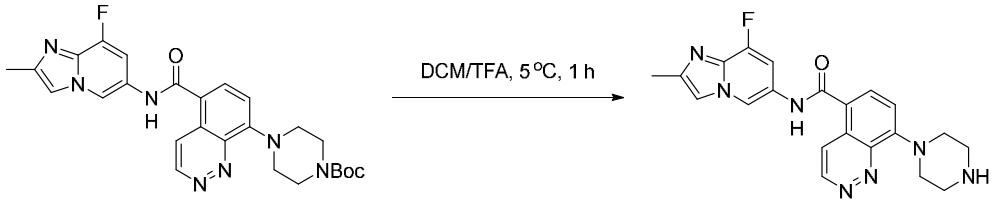


C28 **C29**

A una mezcla agitada de ácido 8-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-5-carboxílico (25,0 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (11,5 mg, 0,070 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,5 ml) se añadió DIEA (22,5 mg, 0,175 mmol, 2,5 equiv.) y HATU (31,8 mg, 0,084 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato

de etilo (2 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para producir 4-[5-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-8-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28 mg, 79 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):506 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 166

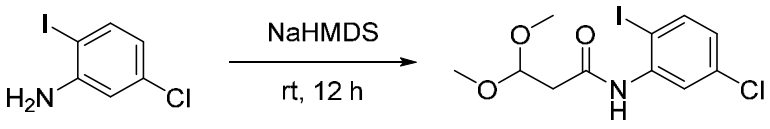


C29 **166**

A una mezcla agitada de 4-(5-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)cinolin-8-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (28,0 mg, 0,055 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 5 ℃. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 5 ºC y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 4) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-(piperazin-1-il)cinolina-5-carboxamida (7,8 mg, 27 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):406 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 9,45 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,92-8,91 (m, 2H), 8,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,63-7,28 (m, 2H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,46-3,45 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 65: Síntesis del compuesto 169

Síntesis del intermedio C30

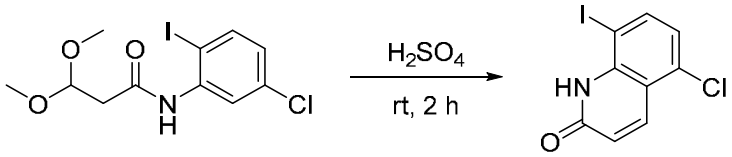


C30

A una solución agitada de 5-cloro-2-yodoanilina (10 g, 39,452 mmol, 1,00 equiv.) y 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (7 g, 47,342 mmol, 1,2 equiv.) en THF (200 ml) se le añadió NaHMDS (60 ml, 59,178 mmol, 1,5 equiv, 1 M en THF) gota a gota a 0 ℃. La mezcla resultante

se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se acidificó a pH 3 con solución de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar N-(5-cloro-2-yodofenil)-3,3-dimetoxipropanamida. **LCMS** (ES, *m/z*): 370 $[M+H]^+$.

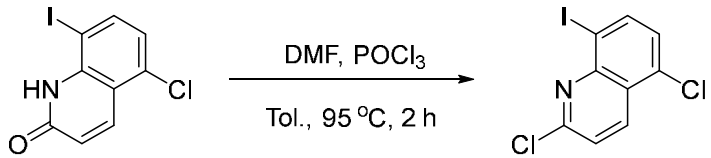
Síntesis del intermedio C31



C30 **C31**

Una mezcla de N-(5-cloro-2-yodofenil)-3,3-dimetoxipropanamida (15 g, 40,587 mmol, 1,00 equiv.) y ácido sulfúrico (59,70 g, 608,805 mmol, 15 equiv.) en DCM (200 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y después se diluyó con agua (300 ml). Un sólido precipitado que se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 50 ml) para proporcionar 5-cloro-8-yodoquinolin-2(1H)-ona. **LCMS** (ES, *m/z*): 306 $[M+H]^+$

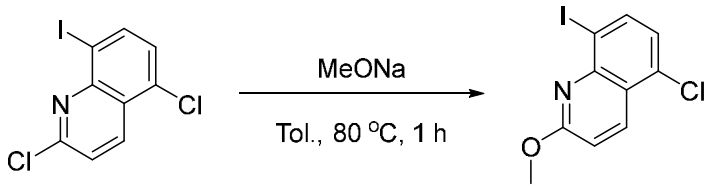
Síntesis del intermedio C32



C31 **C32**

A una mezcla agitada de 5-cloro-8-yodo-1H-quinolin-2-ona (10 g, 32,733 mmol, 1,00 equiv.) y DMF (3,59 g, 49,099 mmol, 1,5 equiv.) en tolueno (60 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (4,01 g, 26,186 mmol, 0,8 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 95 °C, después se basificó a pH 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (9:1) para proporcionar 2,5-dicloro-8-yodoquinolina (3,4 g, 32 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 324 $[M+H]^+$.

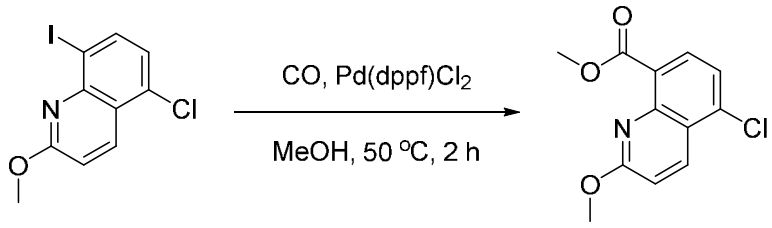
Síntesis del intermedio C33



C32 **C33**

A una solución agitada de 2,5-dicloro-8-yodoquinolina (3,4 g, 10,496 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (50 ml) se añadió metóxido de sodio (1,70 g, 31,488 mmol, 3,0 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C, se acidificó a pH 3 con solución acuosa 2 N HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (4:1) para proporcionar 5-cloro-8-yodo-2-metoxiquinolina (3 g, 89 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 320 $[M+H]^+$.

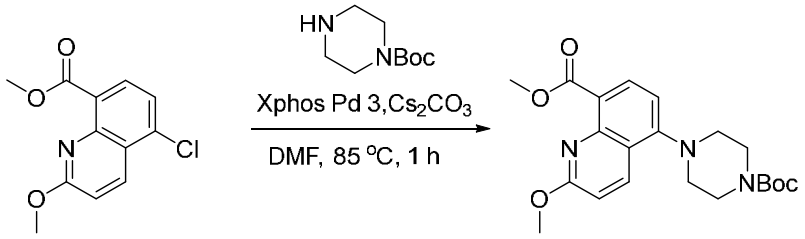
Síntesis del intermedio C34



C33 **C34**

A una solución de 5-cloro-8-yodo-2-metoxiquinolina (3 g, 9,389 mmol, 1 equiv.) en metanol (50 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0,76 g, 0,939 mmol, 0,1 equiv.) y TEA (2,85 g, 28,167 mmol, 3,0 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono a 50 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles, luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (3:7) para proporcionar 5-cloro-2-metoxiquinolin-8-carboxilato de metilo (2 g, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 252 $[M+H]^+$.

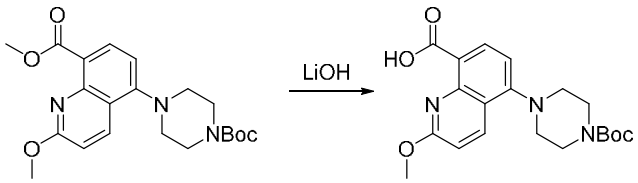
Síntesis del intermedio C35



C34 **C35**

A una mezcla de 5-cloro-2-metoxiquinolina-8-carboxilato de metilo (1 g, 3,973 mmol, 1 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 7,946 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió Cs_2CO_3 (3,88 g, 11,919 mmol, 3,0 equiv.) y XPhos Pd G3 (0,34 g, 0,397 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 2, gradiente 1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxiquinolin-8-carboxilato de metilo (1,5 g, 94 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 402 $[M+H]^+$.

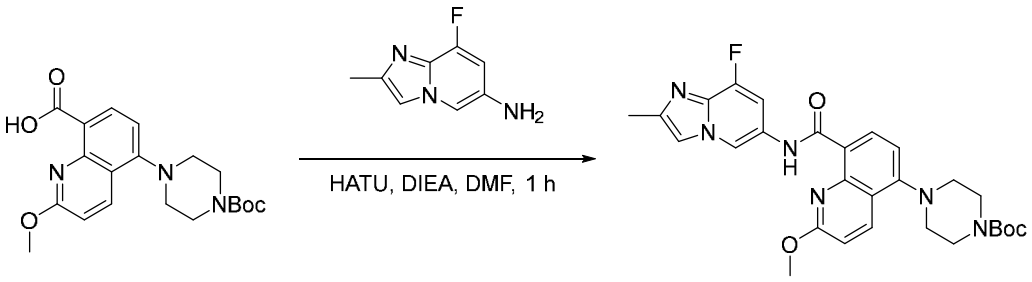
Síntesis del intermedio C36



C35 **C36**

Una mezcla de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxiquinolina-8-carboxilato de metilo (800 mg, 1,993 mmol, 1 equiv.) y LiOH.H2O (334 mg, 7,972 mmol, 4,0 equiv.) en metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl 1 N. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 10 ml) para proporcionar ácido 5-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-metoxiquinolin-8-carboxílico (600 mg). **LCMS** (ES, *m/z*): 388 $[M+H]^+$.

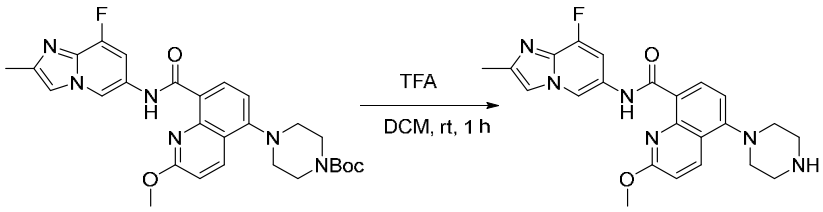
Síntesis del intermedio C37



C36 C37

A una solución agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-metoxiquinolina-8-carboxílico (40 mg, 0,103 mmol, 1 equiv.) y HATU (47 mg, 0,124 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (2,0 ml) se añadió DIEA (40 mg, 0,309 mmol, 3,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (18,76 mg, 0,113 mmol, 1,1 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 2, Gradiente 2) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a)]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 54 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 535 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 169

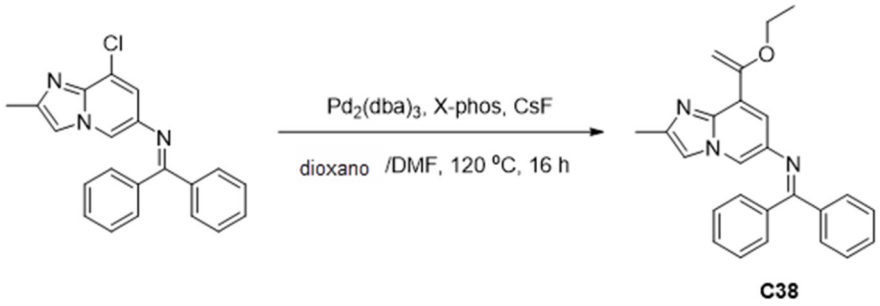


C37 169

Una mezcla de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,056 mmol, 1,00 equiv.) y TFA (1 ml) en DCM (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 1, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxi-5-(piperazin-1-il)quinolin-8-carboxamida (6,2 mg, 25 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 435 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,54 – 8,42 (m, 2H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,27 (dd, *J* = 12,6, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,00 (d, *J* = 9,3 Hz, 8H), 2,39 – 2,33 (m, 3H).

Ejemplo 66: Síntesis del compuesto 163

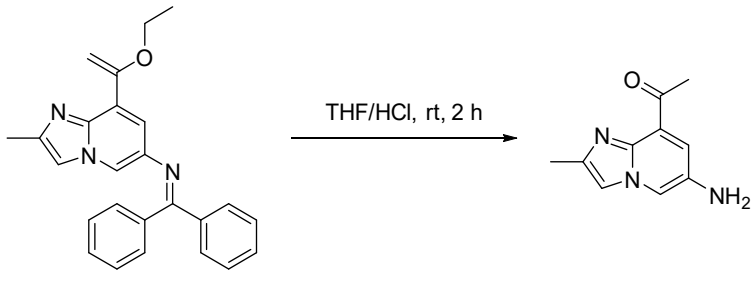
Síntesis del intermedio C38



C38

A una mezcla agitada de N-{8-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-1,1-difenilmetanimina (500,0 mg, 1,446 mmol, 1,0 equiv.) y tributil(1-etoxietenilo)estannano (783,2 mg, 2,169 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (10 ml) y DMF (2,5 ml) se añadió CsF (658,8 mg, 4,338 mmol, 3,0 equiv.), X-phos (137,8 mg, 0,289 mmol, 0,2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (132,4 mg, 0,145 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 120 ℃ en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar N-[8-(1-etoxietenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,1-difenilmetanimina (400 mg, 73 %) como un aceite. LCMS (ES, *m/z*):382 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C39

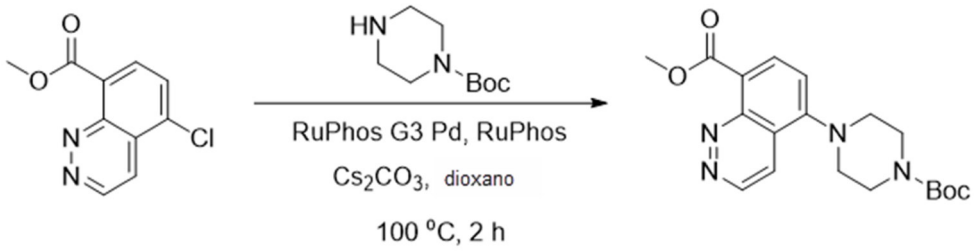


C38 **C39**

A una mezcla agitada de N-[8-(1-etoxietenil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il]-1,1-difenilmetanimina (400,0 mg, 1,049 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se añadió HCl (2 ml, concentrado) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se

neutralizó a pH 8 con $NaHCO_3$ (ac.) saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:2) para proporcionar 1-{6-amino-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il}etanona (100 mg, 50 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):190 $[M+H]^+$.

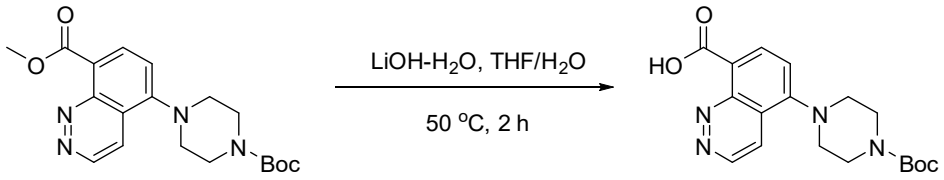
Síntesis del intermedio C40



C39 **C40**

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina-8-carboxilato de metilo (90,0 mg, 0,404 mmol, 1,0 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (112,9 mg, 0,606 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (395,1 mg, 1,212 mmol, 3,0 equiv.), RuPhos (37,7 mg, 0,081 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (33,8 mg, 0,040 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100°C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (110 mg, 73 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*):373 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C41

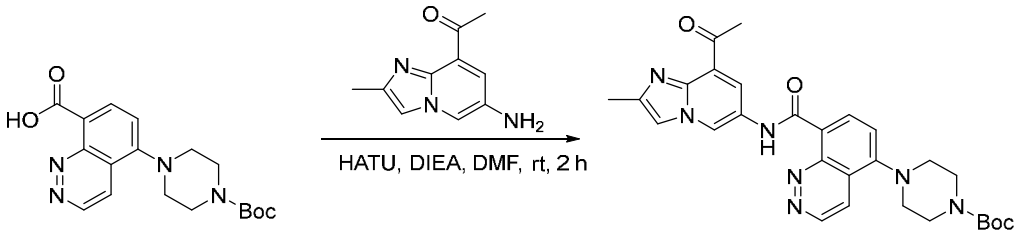


C40 **C41**

A una mezcla agitada de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (110,0 mg, 0,295 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidrato de litiool (37,2 mg, 0,885 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó

durante 2 h a 50 °C, luego se neutralizó a pH 7 con HCl (ac.) 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (100 mg, 94 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):357 $[M-H]^+$.

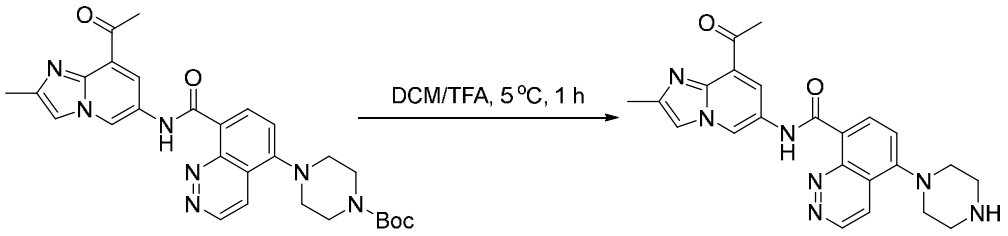
Síntesis del intermedio C42



C41 C42

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (50,0 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) y 1-{6-amino-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il}etanona (26,4 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (54,1 mg, 0,420 mmol, 3,0 equiv.) y HATU (63,6 mg, 0,168 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 4 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10/1) para proporcionar 4-[8-({8-acetil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6- il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 530 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 163

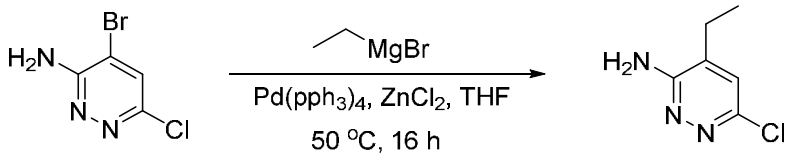


C42 163

A una mezcla agitada de 4-[8-({8-acetil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45,0 mg, 0,085 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 5 ℃. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 5 ºC y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 5) para proporcionar N-{8-acetil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-(piperazin-1-il) cinolina-8-carboxamida (30 mg, 65 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):430 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,01-9,00 (m, 2H), 8,62-8,61 (m, 1H), 8,53-8,51 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,41-3,39 (m, 8H), 2,84 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Ejemplo 67: Síntesis del compuesto 168

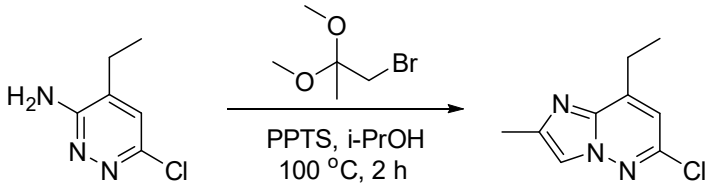
Síntesis del intermedio C43



C43

A una mezcla agitada de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (3,0 g, 14,393 mmol, 1,0 equiv.) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de etilmagnesio (7,2 ml, 2 mol/l) gota a gota a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,144 mmol, 0,01 equiv.) y cloruro de zinc (2,75 g, 20,150 mmol, 1,4 equiv.) en porciones durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió bromuro de etilmagnesio (13,1 ml, 2 mol/l) gota a gota durante 5 min a 50 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C, luego se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 6-cloro-4-etilpiridazin-3-amina (890 mg, 39 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):158 $[M+H]^+$.

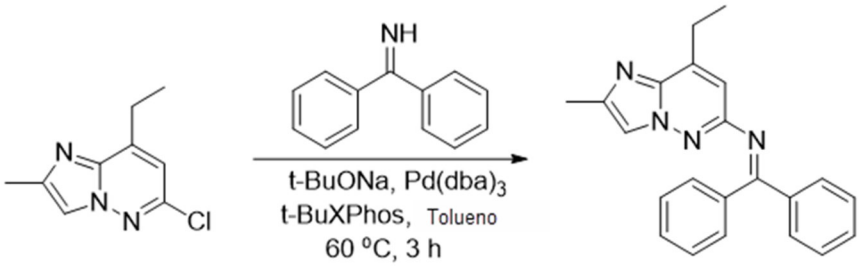
Síntesis del intermedio C44



C43 **C44**

A una mezcla agitada de 6-cloro-4-etilpiridazin-3-amina (0,90 g, 5,711 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2,2-dimetoxipropano (1,25 g, 6,853 mmol, 1,2 equiv.) en isopropanol (18 ml) se añadió PPTS (100,5 mg, 0,400 mmol, 0,07 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 6-cloro-8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (490 mg, 44 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):196 $[M+H]^+$.

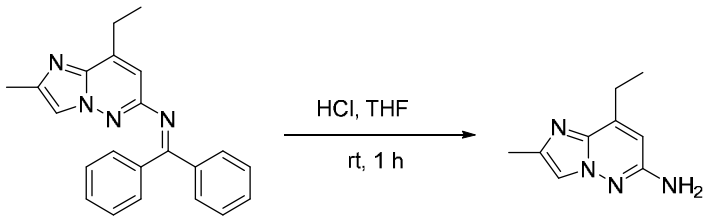
Síntesis del intermedio C45



C44 **C45**

A una mezcla agitada de 6-cloro-8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazina (490 mg, 2,504 mmol, 1,0 equiv.) y α-fenilbencenometanimina (453,9 mg, 2,504 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (7,5 ml) se añadió t-BuONa (722,1 mg, 7,512 mmol, 3,0 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (229,3 mg, 0,250 mmol, 0,1 equiv.) y t-BuXPhos (212,7 mg, 0,501 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2:1) para proporcionar N-{8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1,1-difenilmetanimina (450 mg, 53 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):341 $[M+H]^+$.

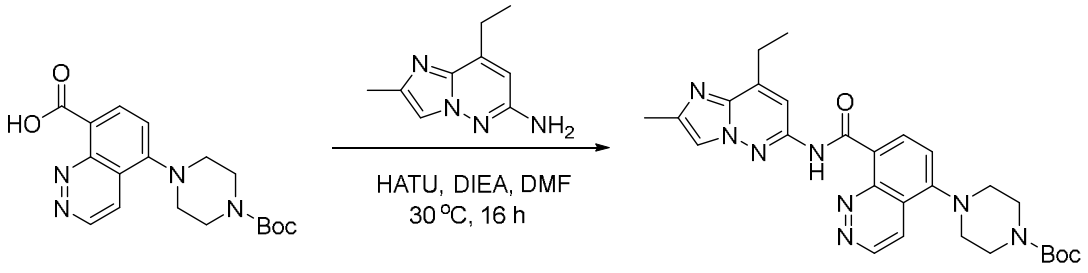
Síntesis del intermedio C46



C45 C46

A una solución agitada de N-{8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-1,1-difenilmetanimina (450 mg, 1,322 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4,5 ml) se añadió HCl (4,5 ml, concentrado) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío, se basificó a pH 9 con Na_2CO_3 (ac) saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (150 mg, 64 %) como un sólido. LCMS (ES, *m/z*):177 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C47

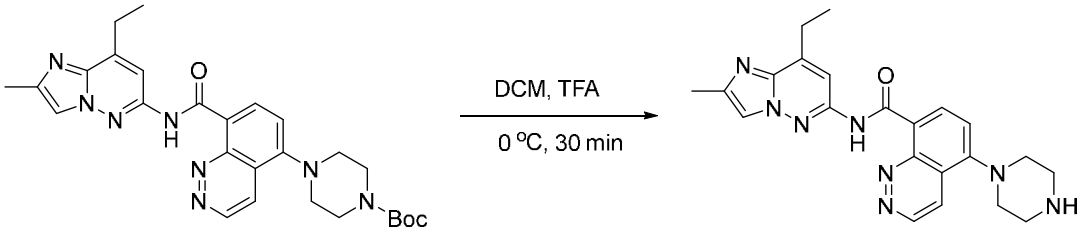


C46 C47

A una solución agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (50 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (79,6 mg, 0,210 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (54,1 mg, 0,420 mmol, 3,0 equiv.) y 8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-amina (24,6 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 30 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-etil-2-

metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 69 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):517 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 168

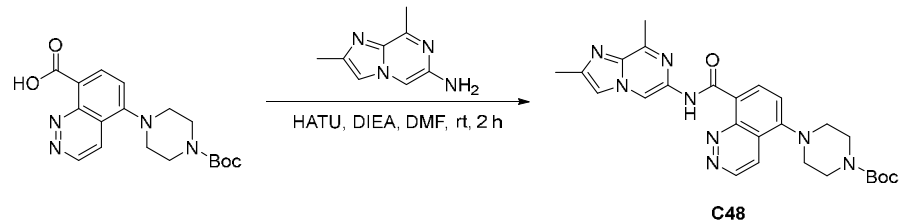


C47 **168**

A una solución agitada de 4-[8-({8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,097 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota TFA (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, gradiente 3) para proporcionar sal del ácido trifluoroacético de N-{8-etil-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (10,5 mg, 26 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):417 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (s, 1H), 9,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,87-8,86 (m, 2H), 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,44-3,42 (m, 8H), 3,04 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 68: Síntesis del compuesto 164

Síntesis del intermedio C48

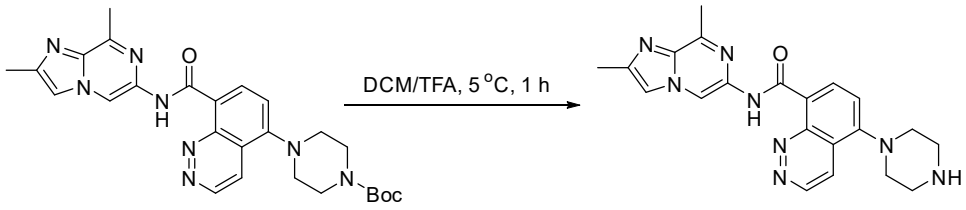


C48

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (50,0 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) y 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (22,6 mg, 0,140 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (54,1 mg, 0,420 mmol, 3,0 equiv.) y HATU (63,6 mg, 0,168 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 4 ml), se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10/1) para proporcionar 4-[8-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23 mg, 33 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):503 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 164

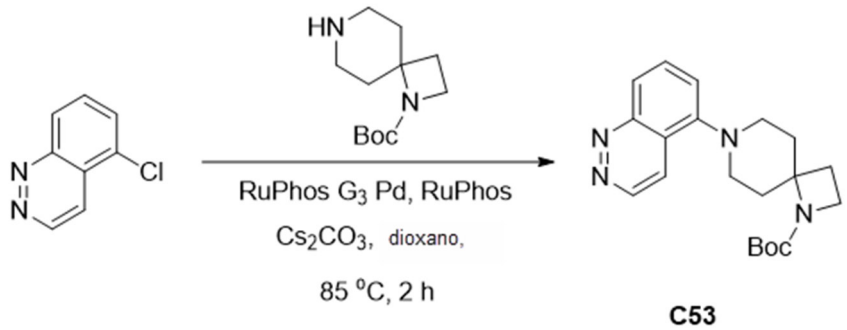


C48 **164**

A una solución agitada de 4-[8-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23,0 mg, 0,046 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 5 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 5 ºC y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 3, Gradiente 14) para proporcionar N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolina-8-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (16 mg, 71 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):421 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1H), 9,59 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,46 (s, 4H), 3,41 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 70: Síntesis del compuesto 171

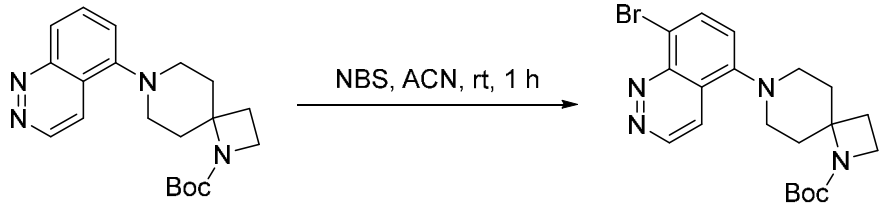
Síntesis del intermedio C53



C53

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina (140 mg, 0,851 mmol, 1,0 equiv.) y 1,7-diazaspiro[3.5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (288,7 mg, 1,276 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (3,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (831,4 mg, 2,553 mmol, 3,0 equiv.), RuPhos (79,4 mg, 0,170 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (71,1 mg, 0,085 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para proporcionar 7-(cinolin-5-il)-1,7-diazaspiro[3.5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 99 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):355 $[M+H]^+$.

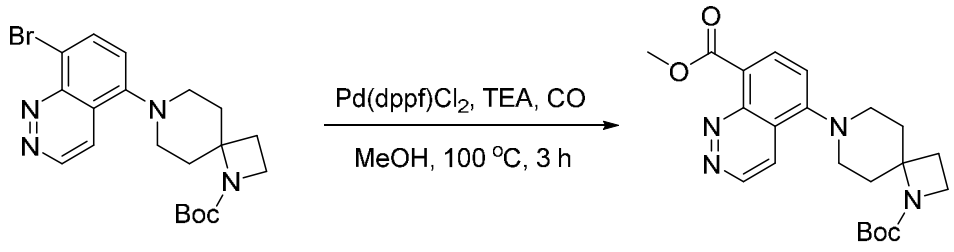
Síntesis del intermedio C54



C53 **C54**

A una solución agitada de 7-(cinolin-5-il)-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,959 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (6,8 ml) se le añadió NBS (170,7 mg, 0,959 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(8-bromocinolin-5-il)-1,7-diazaspiro[3.5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 77 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):433 $[M+H]^+$.

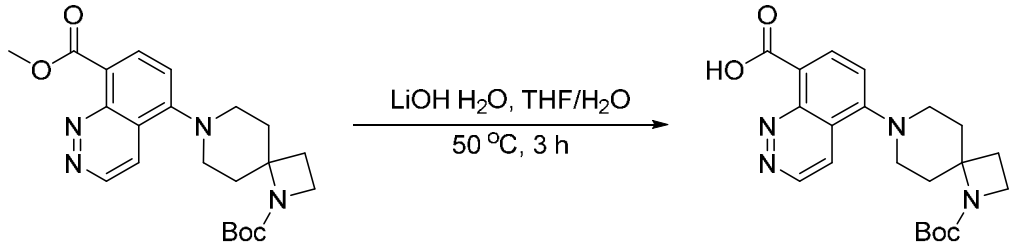
Síntesis del intermedio C55



C54 **C55**

A una solución de 7-(8-bromocinolin-5-il)-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,669 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (15 ml) se le añadió TEA (203,2 mg, 2,007 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (49,0 mg, 0,067mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-il]cinolina- 8-carboxilato de metilo (220 mg, 80 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 413 $[M+H]^+$.

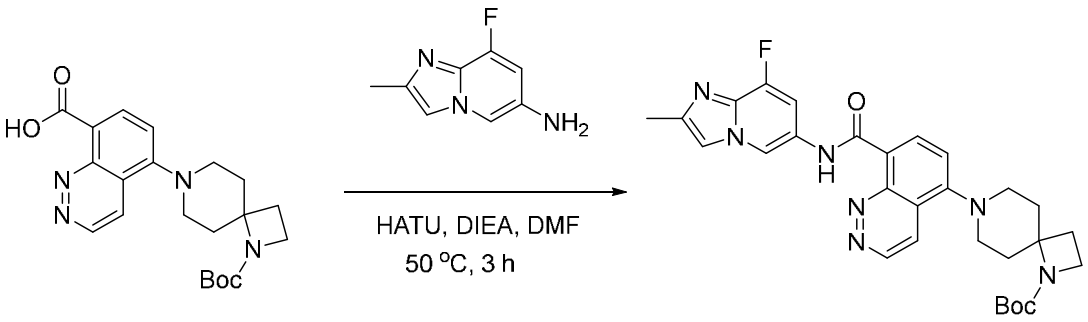
Síntesis del intermedio C56



C55 **C56**

A una mezcla agitada de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (220 mg, 0,533 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (111,9 mg, 2,665 mmol, 5,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, luego se diluyó con agua (5 ml), se acidificó a pH 6 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]cinolin-8-carboxílico (240 mg, 99 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):399 $[M+H]^+$.

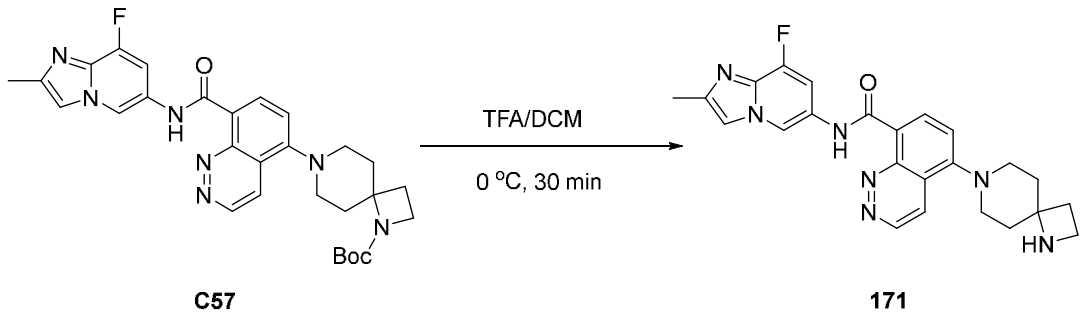
Síntesis del intermedio C57



C56 **C57**

A una solución agitada de ácido 5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]cinolin-8-carboxílico (240 mg, 0,602 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (5 ml) se añadió DIEA (233,5 mg, 1,806 mmol, 3,0 equiv.), HATU (343,5 mg, 0,903 mmol, 1,5 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (109,4 mg, 0,662 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA (100 %) para proporcionar 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 30 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):546 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 171



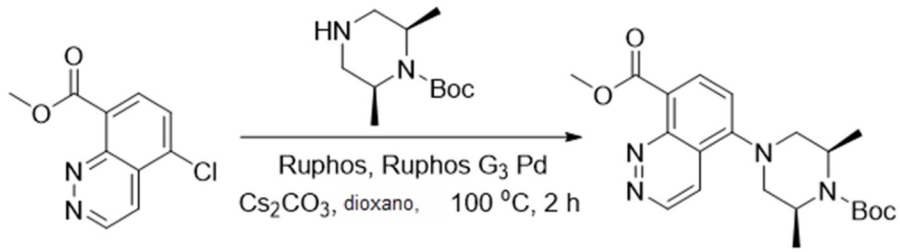
C57 **171**

A una solución agitada de 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,165 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,8 ml) se añadió gota a gota TFA (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar trifluoroacetato de 5-{1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}cinolin-8-carboxamida

(11,9 mg, 16 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):446 [M+H]$^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 9,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,39 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,91-8,90 (m, 2H), 8,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,96-3,94 (s, 2H), 3,33-3.22 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,43-2,38 (m, 6H), 2,30-2,26 (m, 4H).

Ejemplo 71: Síntesis del compuesto 161

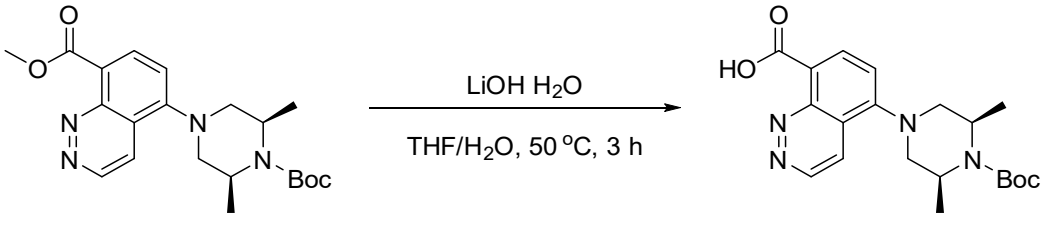
Síntesis del intermedio C58



C58

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina-8-carboxilato de metilo (80,0 mg, 0,359 mmol, 1,0 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (14,4 mg, 0,068 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (351,2 mg, 1,077 mmol, 3,0 equiv.), Ruphos (33,5 mg, 0,072 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (30,1 mg, 0,036 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolina-8-carboxilato de metilo (90 mg, 63 %) como un aceite **LCMS** (ES, *m/z*):401 [M+H]$^+$.

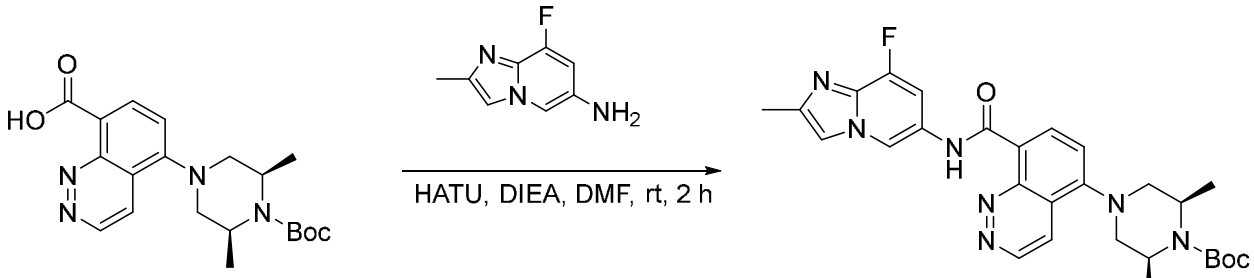
Síntesis del intermedio C59



C58 **C59**

A una mezcla agitada de 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (90,0 mg, 0,225 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) y agua (1 ml) se añadió hidrato de litiool (28,3 mg, 0,675 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, luego se neutralizó a pH 7 con HCl (ac.) 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (80 mg, 92 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$.

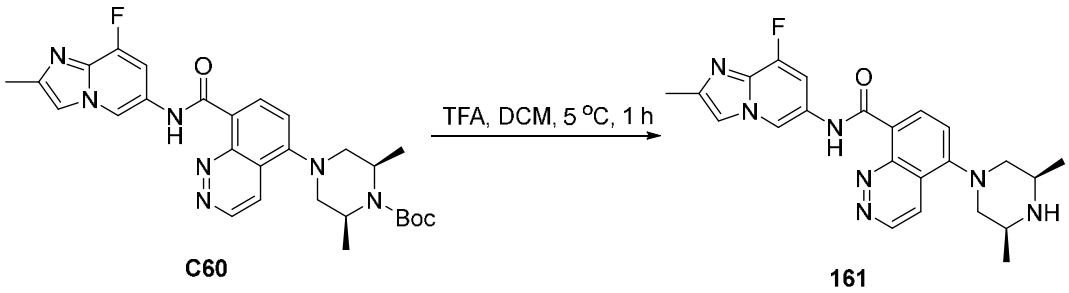
Síntesis del intermedio C60



C59 **C60**

A una mezcla agitada de ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (40,0 mg, 0,104 mmol, 1,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (17,1 mg, 0,104 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se añadió DIEA (40,1 mg, 0,312 mmol, 3,0 equiv.) y HATU (47,3 mg, 0,125 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 54 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):534 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 161

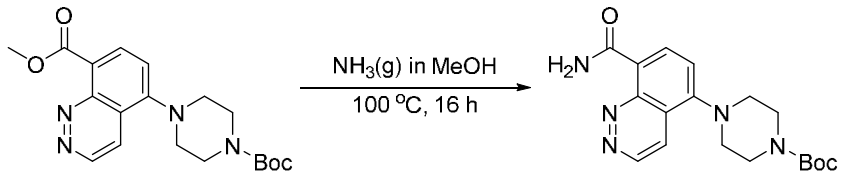


C60 161

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30,0 mg, 0,056 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 5 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 7) para proporcionar 5-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}cinolin-8-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (15 mg, 49 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):434 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 9,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,29 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 8,51-8,49 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 3,77-3,74 (m,2H), 3,65-3,61 (m, 2H), 2,92 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 72: Síntesis del compuesto 176

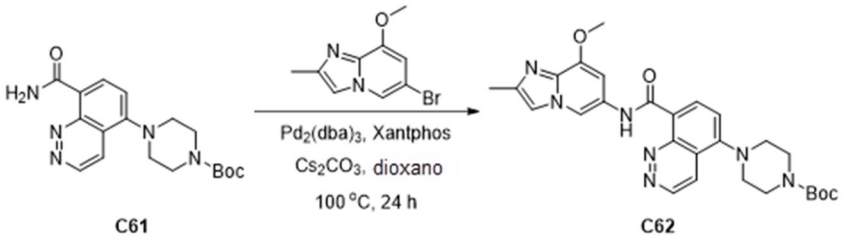
Síntesis del intermedio C61



C61

Una mezcla de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (500 mg, 1,343 mmol, 1 equiv.) en NH_3 (g) en MeOH (20 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 73 %) como un sólido **LCMS** (ES, *m/z*):358 $[M+H]^+$.

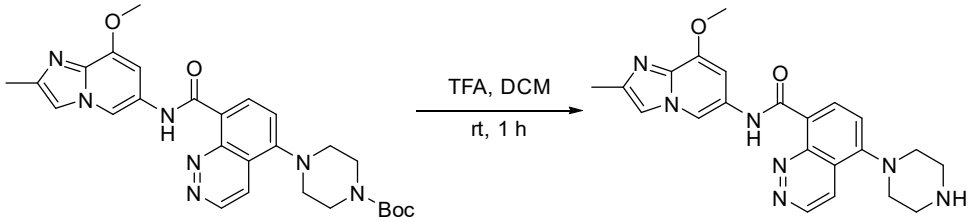
Síntesis del intermedio C62



C61 C62

A una mezcla agitada de 4-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,280 mmol, 1,0 equiv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (101,2 mg, 0,420 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (273,48 mg, 0,840 mmol, 3,0 equiv.), xantphos (32,4 mg, 0,056 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (25,6 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 100°C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (62 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):518 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 176



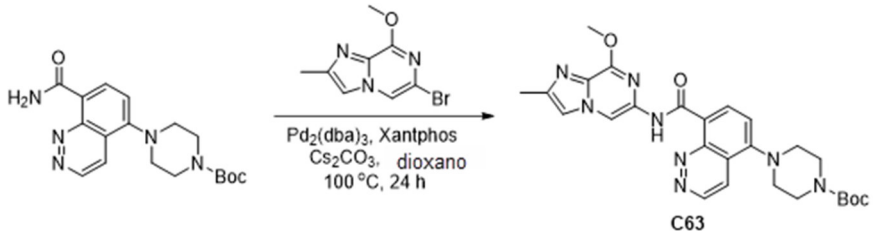
C62 176

A una solución agitada de 4-[8-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,116 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,8 ml) se añadió TFA (0,6 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar trifluoroacetato de N-{8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolina-8-carboxamida (21,7 mg, 45 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):418.2 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,39 (dt, *J* = 3,0, 1,6 Hz, 1H), 8,85 (ddd, *J* = 8,1, 3,4, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 6,0

Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dt, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,61 (dd, *J* = 6,6, 3,5 Hz, 4H), 3,51 (dd, *J* = 6,6, 3,4 Hz, 4H), 2,54 (s, 3H).

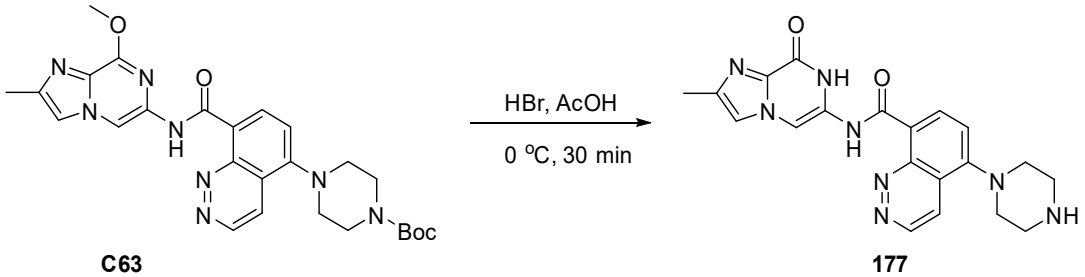
Ejemplo 73: Síntesis del compuesto 177

Síntesis del intermedio C63



A una mezcla agitada de 4-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,420 mmol, 1,0 equiv.) y 6-bromo-8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]piridina (152,4 mg, 0,630 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (7,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (410,2 mg, 1,260 mmol, 3,0 equiv.), XantPhos (48,6 mg, 0,084 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (9,8 mg, 0,042 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 100°C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-[8-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 55 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):519 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 177

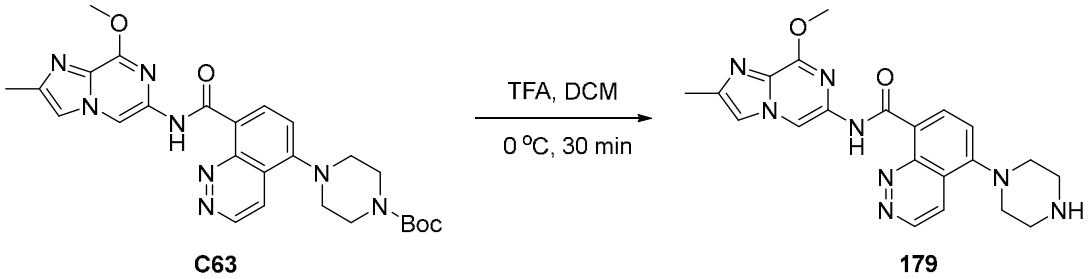


A 4-[8-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,193 mmol, 1 equiv.) se añadió HBr (4 ml, 30 % en AcOH, p/p %) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria

(Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar sal del ácido trifluoroacético N-{2-metil-8-oxo-7H-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (19,3 mg, 25 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):405 [M+H] $^{+}$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,86 (d, `*J*= 8,1 Hz, 1H), 2,85-2,77 (m, 4H), 2,76-2,69 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 74: Síntesis del compuesto 179

Síntesis del compuesto 179

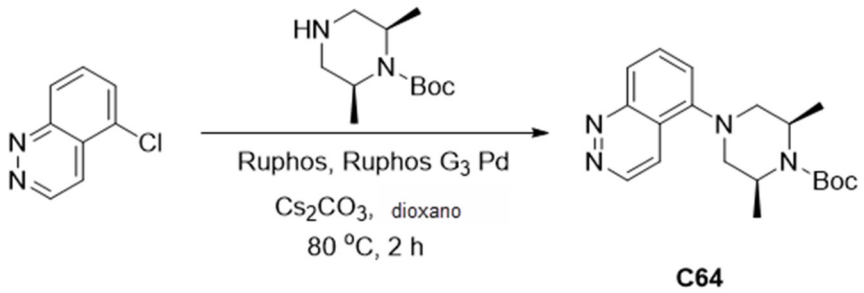


C63 **179**

A una solución agitada de 4-[8-({8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,096 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,2 ml) se añadió TFA (0,4 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-metoxi-2-metilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):419 [M+H]$^{+}$. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3OD) δ 9,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,60-3,58 (m, 4H), 3,52-3,50 (m, 4H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 75: Síntesis del compuesto 172

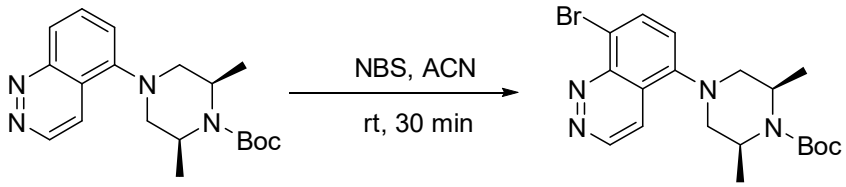
Síntesis del intermedio C64



C64

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina (220 mg, 1,337 mmol, 1,0 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (429,7 mg, 2,006 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (5,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (1,31 g, 4,011 mmol, 3 equiv.), Ruphos (124,7 mg, 0,267 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3(111,8 mg, 0,134 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(cinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):343 $[M+H]^+$.

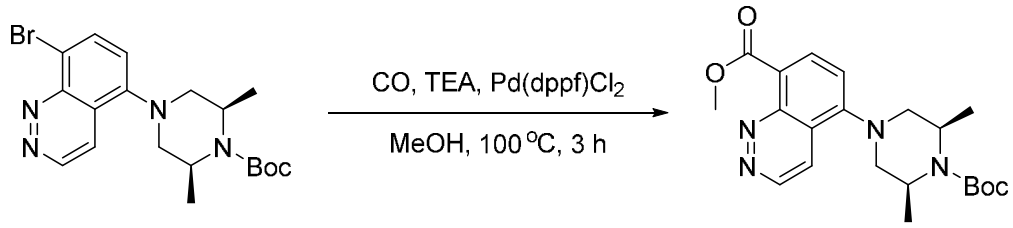
Síntesis del intermedio C65



C64 **C65**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-(cinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,876 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió se añadió NBS (155,9 mg, 0,876 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromocinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 70 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):421 $[M+H]^+$.

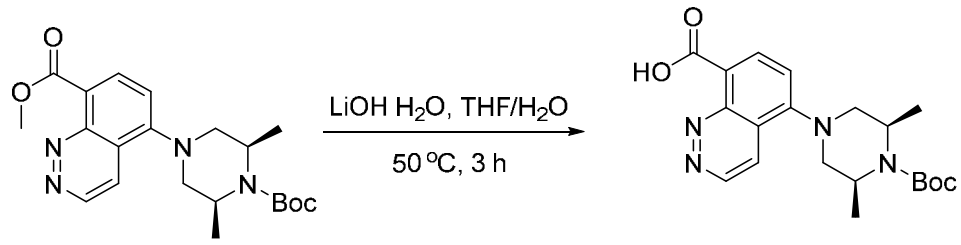
Síntesis del intermedio C66



C65 **C66**

A una solución de (2R,6S)-4-(8-bromocinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,546 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (15 ml) se añadió TEA (165,3 mg, 1,638 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (39,9 mg, 0,055 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolina-8-carboxilato de metilo (200 mg, 91 %) como un aceite **LCMS** (ES, *m/z*):401 $[M+H]^+$.

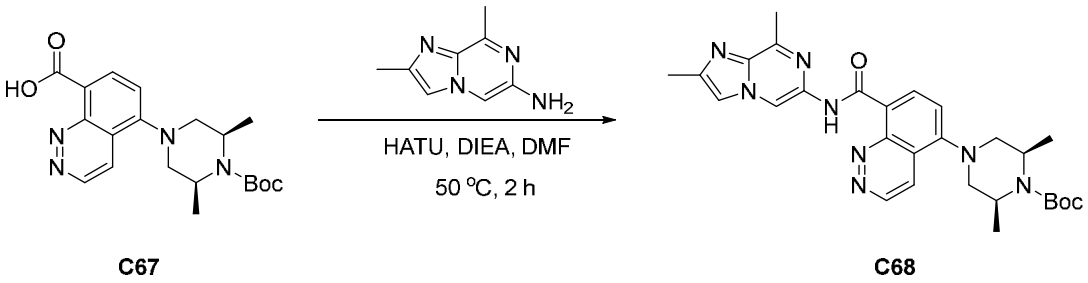
Síntesis del intermedio C67



C66 **C67**

A una mezcla agitada de 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxilato de metilo (200 mg, 0,499 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió hidrato de litiool (167,6 mg, 3,992 mmol, 8,0 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, luego se diluyó con agua (10 ml), se acidificó a pH 6 con HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (200 mg, 98 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$.

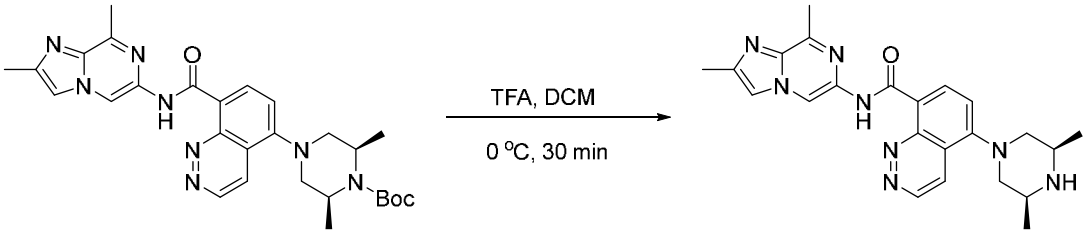
Síntesis del intermedio C68



C67 **C68**

A una mezcla agitada de ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxílico (100 mg, 0,259 mmol, 1,0 equiv.) y HATU (177,1 mg, 0,466 mmol, 1,8 equiv.) en DMF (2,5 ml) se añadió DIEA (133,8 mg, 1,036 mmol, 4,0 equiv.) y 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (62,9 mg, 0,389 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo.El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({2,8-dimetilimidazo[1,2- a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de rac-terc-butilo (130 mg, 95 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):531 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 172



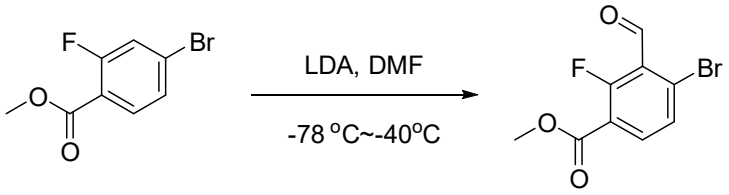
C68 **172**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[8-({2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,151 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (0,9 ml) se añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 ºC y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 1, Gradiente 2) para proporcionar N-{2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]cinolin-8-carboxamida (27,8 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):431 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,18 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H),

7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,46-2,42(m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Ejemplo 76: Síntesis del compuesto 180

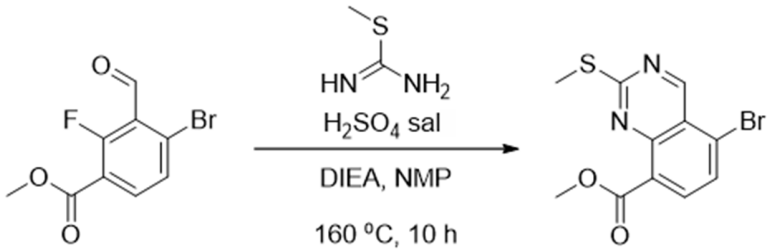
Síntesis del intermedio C69



C69

A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (3 g, 12,874 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió LDA (en THF 2 M) (1,79 g, 16,736 mmol, 1,3 equiv.) gota a gota a -70 ℃ bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a -70 ℃ durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de DMF (1,88 g, 25,748 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de THF a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante otros 60 minutos a -70 ℃. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2:1) para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-3-formilbenzoato de metilo (2 g, 60 %) como un sólido.

Síntesis del intermedio C70

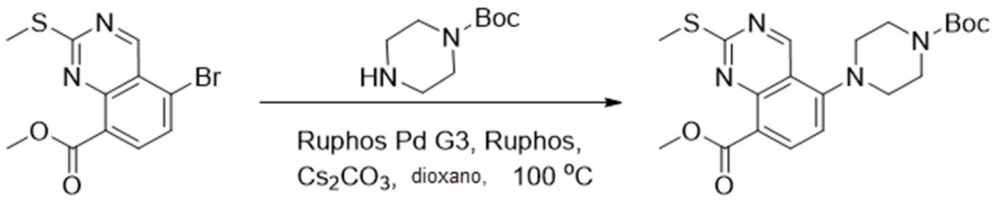


C69 **C70**

Se utilizó una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-3-formilbenzoato de metilo (100 mg, 0,383 mmol, 1 equiv.), metilsulfanilmetanimidamida (207,18 mg, 2,298 mmol, 6 equiv.), NMP (5 ml) y DIEA (297,07 mg, 2,298 mmol, 6 equiv.) se calentó durante 10 h a 160 °C en microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó mediante ultrarrápida en fase

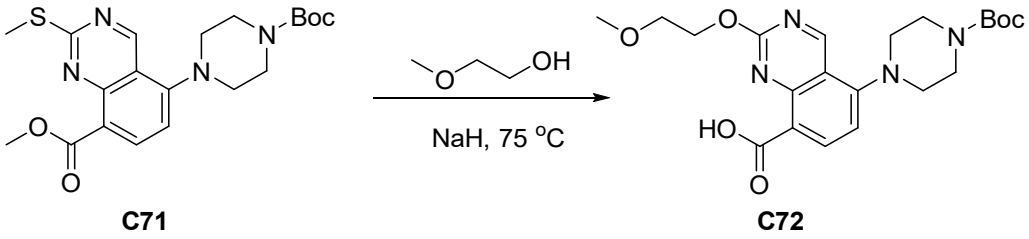
inversa (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar 5-bromo-2-(metilsulfanil)quinazolin-8-carboxilato de metilo (25 mg, 21 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 313 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C71



A una mezcla de 5-bromo-2-(metilsulfanil)quinazolin-8-carboxilato de metilo (250 mg, 0,798 mmol, 1 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (223,03 mg, 1,197 mmol, 1,5 equiv.) y Cs_2CO_3 (520,20 mg, 1,596 mmol, 2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadió Ruphos (74,50 mg, 0,160 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (66,77 mg, 0,080 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(metilsulfanil)quinazolina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 45 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 419 $[M+H]^+$.

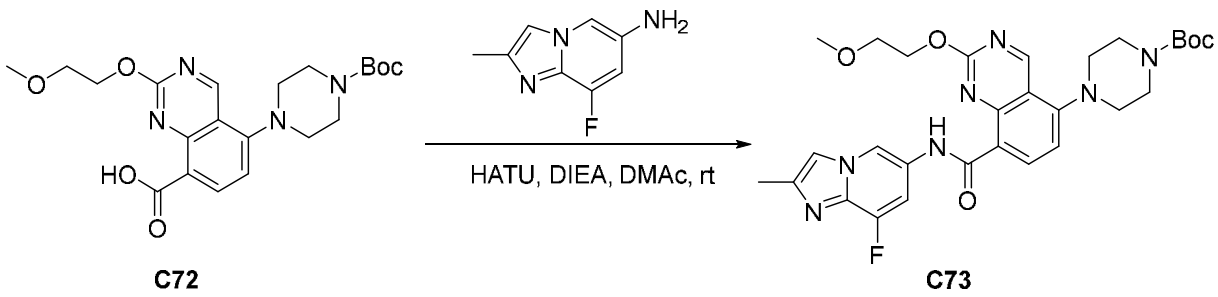
Síntesis del intermedio C72



A 2-metoxietanol (5 ml, 65,707 mmol, 196,42 equiv.) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 17,93 mg) a 0 ℃. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, luego se añadió 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(metilsulfanil)quinazolin-8-carboxilato de metilo (140 mg, 0,335 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 75 ℃ y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl (ac.) y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante ultrarrápida en fase inversa (Condición 3, Gradiente 2) para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-

il]-2-(2-metoxietoxi)quinazolin-8-carboxílico (90 mg , 62 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 433 $[M+H]^+$.

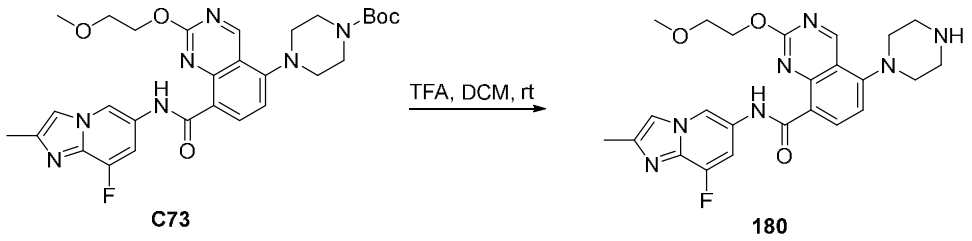
Síntesis del intermedio C73



C72 **C73**

Una mezcla de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)quinazolin-8-carboxílico (80 mg, 0,185 mmol, 1 equiv.), HATU (84,40 mg, 0,222 mmol, 1,2 equiv.), DIEA (47,82 mg, 0,370 mmol, 2,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (36,66 mg, 0,222 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (5 ml, 64,608 mmol, 349,27 equiv.) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 3, Gradiente 3) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)- 2-(2-metoxietoxi)quinazolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 47 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 580 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 180



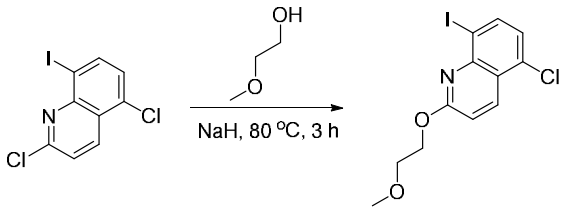
C73 **180**

Una solución de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinazolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,069 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (0,5 ml, 6,732 mmol, 97,55 equiv.) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 4, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)-5-(piperazin-1-il)quinazolin-8-carboxamida; ácido trifluoroacético (2,6 mg, 6 %) como un sólido.**LCMS** (ES, *m/z*): 480 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 8,58 (d, *J*

= 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,43 – 3,32 (m, 11H). **^{19}F RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ -73,79, -131,17

Ejemplo 77: Síntesis del compuesto 173

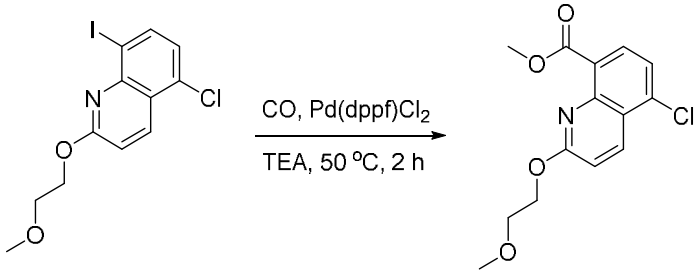
Síntesis del intermedio C74



C74

A 2-metoxietanol (3,76 g, 49,376 mmol, 32 equiv.) se añadió NaH (0,19 g, 4,629 mmol, 3,0 equiv, 60 %) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a 0 °C. A la mezcla de reacción se le añadió 2,5-dicloro-8-yodoquinolina (0,5 g, 1,543 mmol, 1 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h más a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (10 ml). Un sólido precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 5 ml) para proporcionar 5-cloro-8-yodo-2-(2-metoxietoxi)quinolona (4,0 g). **LCMS** (ES, *m/z*): 364 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C75

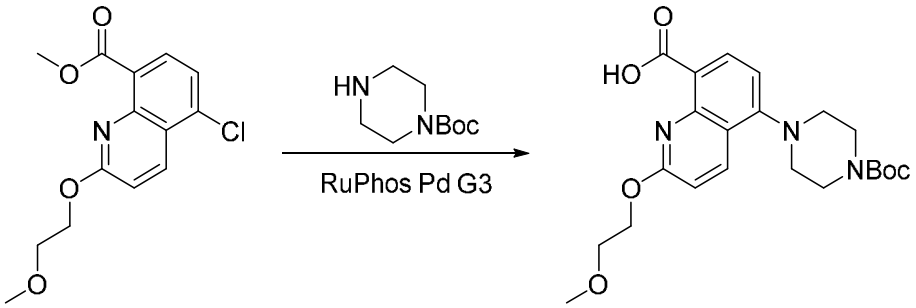


C74 **C75**

A una solución de 5-cloro-8-yodo-2-(2-metoxietoxi)quinolona (300 mg, 0,825 mmol,1equiv.) en metanol (10 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (67,22 mg, 0,083 mmol, 0,1 equiv.) y TEA (250,48 mg, 2,475 mmol, 3,0 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un

residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (4:1) para proporcionar 5-cloro-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxilato de metilo (230 mg, 94 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 296 $[M+H]^+$.

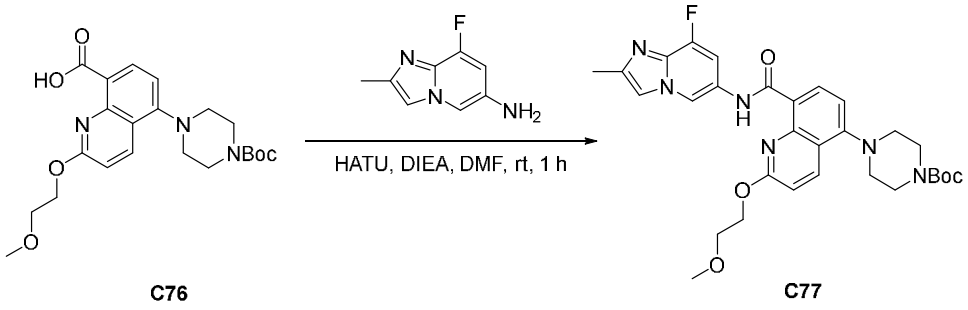
Síntesis del intermedio C76



C75 **C76**

A una mezcla de 5-cloro-2-(2-metoxietoxi)quinolina-8-carboxilato de metilo (200 mg, 0,676 mmol, 1 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (251,93 mg, 1,352 mmol, 2,0 equiv.) y *t*-BuONa (129,99 mg, 1,352 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (6 ml) se añadió y RuPhos Pd G3 (56,56 mg, 0,068 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos (63,12 mg, 0,135 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 1, Gradiente 4) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxilato de metilo (40 mg, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 432 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C77

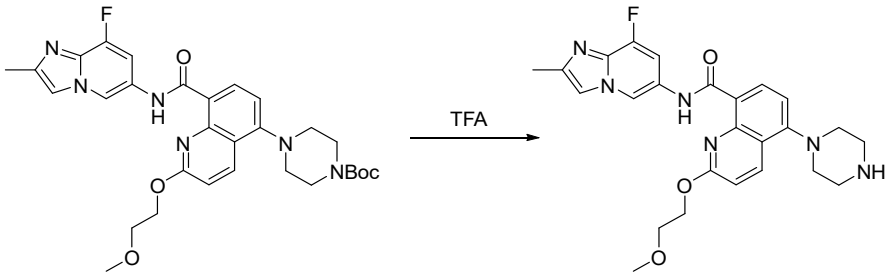


C76 **C77**

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxílico (35 mg, 0,081 mmol, 1 equiv.) y HATU (37,01 mg , 0,097 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (2 ml) se añadió DIEA (31,45 mg, 0,243 mmol, 3,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (16,08 mg, 0,097 mmol, 1,2 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 2, Gradiente 2) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo(40 mg, 85 %) como un sólido.**LCMS** (ES, *m/z*): 579 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 173

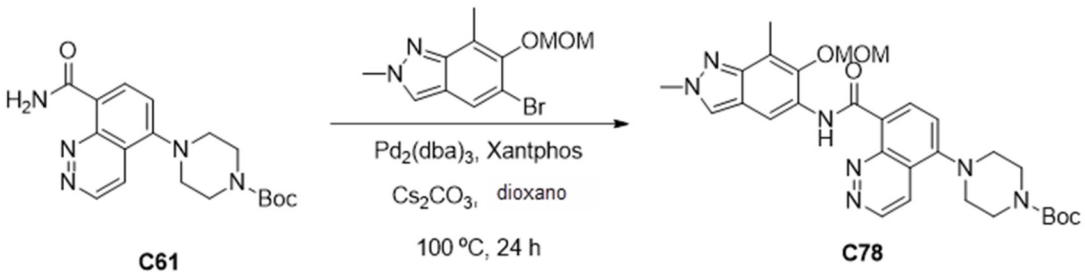


C77 **173**

Una mezcla de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,066 mmol, 1 equiv.) y TFA (0,1 ml) en DCM (2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se basificó a pH 8 con NH_3 (gas) 7 N en metanol y después se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 1, gradiente 5) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)-5-(piperazin-1-il)quinolin-8-carboxamida (17 mg, 54 %) como un sólido.**LCMS** (ES, *m/z*): 479 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 12,6, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 2H), 3,83 – 3,73 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 8H), 2,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H).

Ejemplo 78: Síntesis del compuesto 181

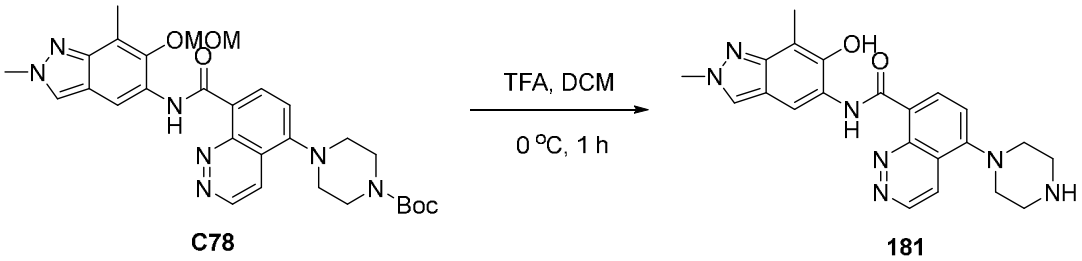
Síntesis del intermedio C78



C61 **C78**

A una mezcla agitada de 4-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,196 mmol, 1,0 equiv.) y 5-bromo-6-(metoximetoxi)-2,7-dimetilindazol (83,77 mg, 0,294 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (3,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (191,4 mg, 0,588 mmol, 3 equiv.), Xantphos (22,7 mg, 0,039 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (17,9 mg, 0,020 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA (100 %) para proporcionar 4-(8-{[6-(metoximetoxi)-2,7-dimetilindazol-5-il]carbamoil}cinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 73 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):562 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 181

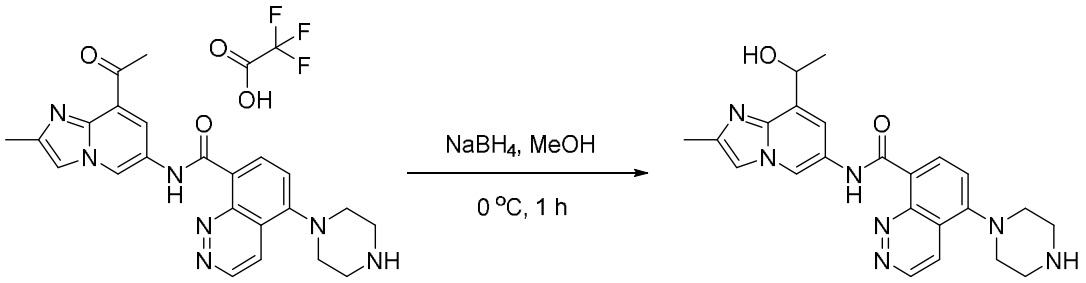


C78 181

A una solución agitada de 4-(8-{[6-(metoximetoxi)-2,7-dimetilindazol-5-il]carbamoil}cinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,107 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,8 ml) se añadió gota a gota TFA (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar N-(6-hidroxi-2,7-dimetilindazol-5-il)-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (30 mg, 67 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):418 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 9,56 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,99-8,93 (m, 2H), 8,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,46-3,45 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 4H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 79: Síntesis del compuesto 182

Síntesis del compuesto 182

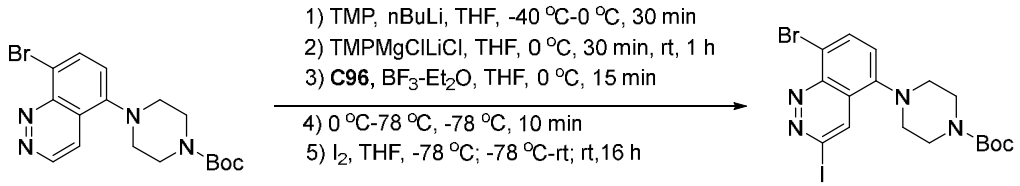


163 **182**

A una solución agitada de N-{8-acetil-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (23 mg, 0,054 mmol, 1 equiv.) en metanol (0,5 ml) se añadió $NaBH_4$ (2,1 mg, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se inactivó con agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 2, Gradiente 3) para proporcionar trifluoroacetato de N-[8-(1-hidroxietil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il] -5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (10,7 mg, 46 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):244.0 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, CD_3OD) δ 9,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,30 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,62-3,60 (m, 4H), 3,53-3,51 (m, 4H), 2,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 80: Síntesis del compuesto 185

Síntesis del intermedio B79

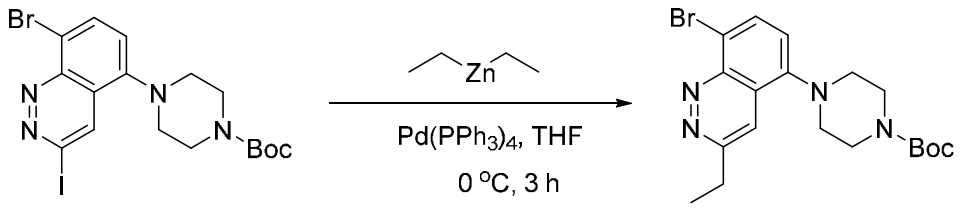


C96 **C79**

En un matraz Schlenk lavado con nitrógeno, se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,79 g, 5,594 mmol, 1,1 equiv.) en THF (16 ml). La solución resultante se enfrió a -40 ºC. A la solución se le añadió gota a gota n-BuLi (2,24 ml, 5,594 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y luego se agitó durante 30 min. Después se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de complejo de cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio en THF (1 M) (5,6 ml, 5,594 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 30 min más, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se cargó un matraz Schlenk lavado con nitrógeno seco con 4-(8-bromocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,085 mmol, 1,0 equiv.) y THF seco (40 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota BF_3.EtO seco (0,79 g, 5,594 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota la solución de $TMP_2Mg·2LiCl$.La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más, luego a la mezcla se le añadió I_2 (2,58 g, 10,170 mmol, 2,0 equiv.) a -78 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) (10 ml) a 0 °C, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con Na_2SO_3 (ac) (1 x 200 ml) y agua (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 30 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):519 $[M+H]^+$.

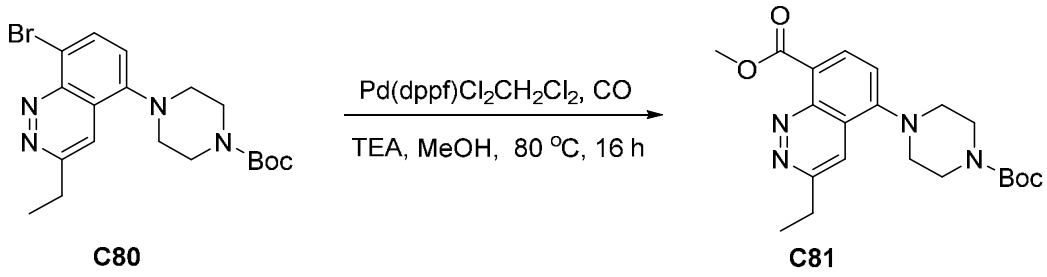
Síntesis del intermedio C80



C79 **C80**

A una solución de 4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (130,0 mg, 0,251 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,6 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (28,8 mg, 0,025 mmol, 0,1 equiv.) y dietilzinc (0,38 ml, 0,376 mmol, 1,5 equiv.) (1 M en THF) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y después se inactivó con NH_4Cl (ac.) (3 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (1 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 4-(8-bromo-3-etilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 71 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):421 $[M+H]^+$.

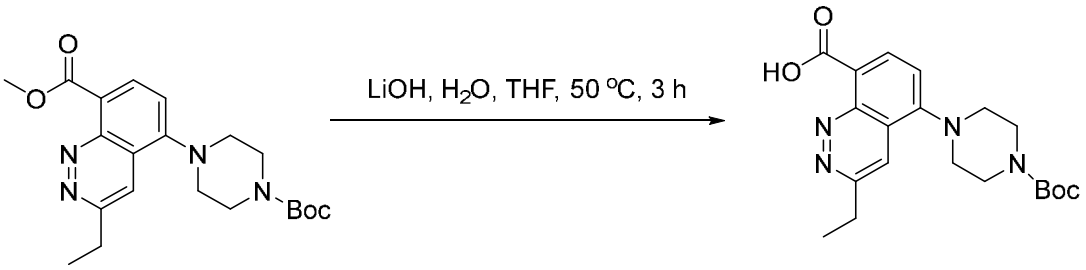
Síntesis del intermedio C81



C80 **C81**

A una solución de 4-(8-bromo-3-etilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75,0 mg, 0,178 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) se añadió TEA (54,0 mg, 0,534 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (14,5 mg, 0,018 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 1 min, luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-etilcinolin-8-carboxilato de metilo (70 mg, 98 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):401 $[M+H]^+$.

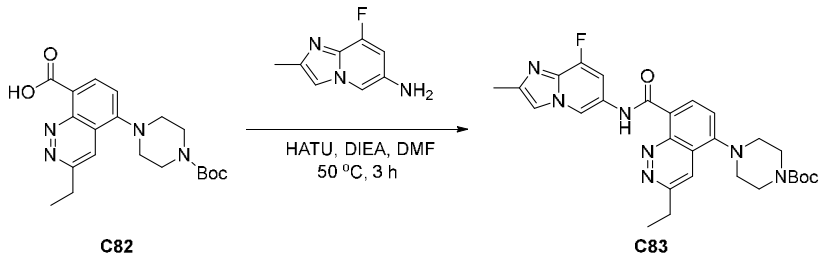
Síntesis del intermedio C82



C81 **C82**

A una mezcla agitada de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-etilcinolin-8-carboxilato de metilo (70,0 mg, 0,175 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1 ml) se le añadió agua (1 ml) y $LiOH{\cdot}H_2O$ (58,7 mg, 1,400 mmol, 8,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C y luego se acidificó a pH 6 con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-etilcinolin-8-carboxílico (55 mg, 81 %) en forma de un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):387 $[M+H]^+$.

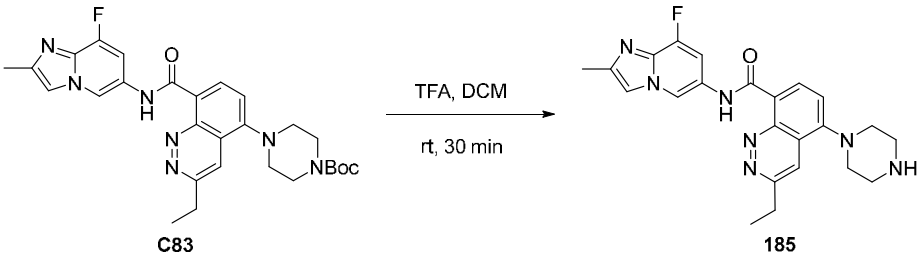
Síntesis del intermedio C83



C82 C83

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-etilcinolin-8-carboxílico (55 mg, 0,142 mmol, 1,00 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (23,5 mg, 0,142 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (1,0 ml) se añadió DIEA (73,6 mg, 0,568 mmol, 4,0 equiv.) y HATU (81,2 mg, 0,213 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar 4-[3-etil-8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):534[M+H]$^+$.

Síntesis del compuesto 185



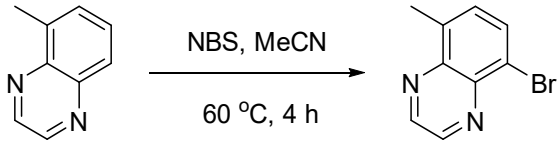
C83 185

A una mezcla agitada de 4-[3-etil-8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo.El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 1, Gradiente 1) para proporcionar 3-etil-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (14 mg, 29 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):434 [M+H]$^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,94

(d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,13-3,07 (m, 4H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 81: Síntesis del compuesto 186

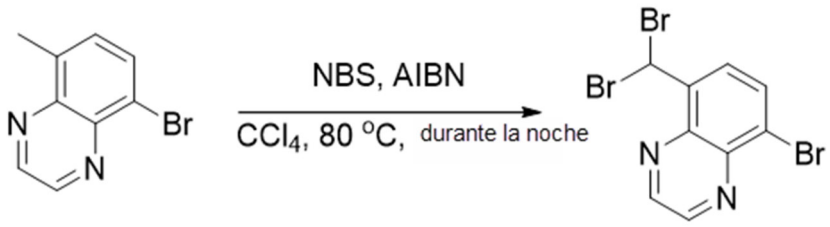
Síntesis del intermedio C84



C84

Una mezcla de 5-metilquinoxalina (36 g, 249,693 mmol, 1 equiv.), NBS (88,88 g, 499,386 mmol, 2 equiv.) y acetonitrilo (700 ml) se desoxigenó con nitrógeno durante cinco minutos. La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo: diclorometano (1:2) para proporcionar 5-bromo-8-metilquinoxalina (15,2 g, 27 %) como un sólido.

Síntesis del intermedio C85

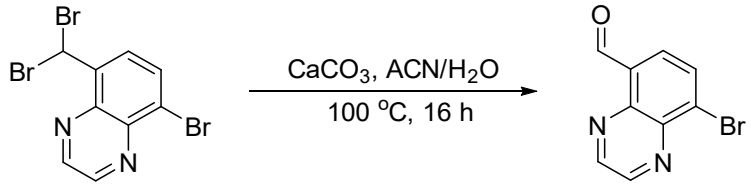


C84 **C85**

A una solución de 5-bromo-8-metilquinoxalina (5,1 g, 22,862 mmol, 1 equiv.) en tetracloruro de carbono (100 ml) se le añadió NBS (8,14 g, 45,724 mmol, 2 equiv.) y AIBN (1,88 g, 11,431 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con éter de petróleo:

diclorometano (1:2) para producir 5-bromo-8-(dibromometilo) quinoxalina (8,2 g, 94 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 381 $[M+H]^+$.

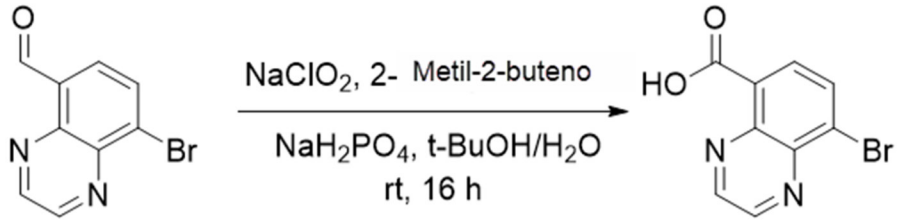
Síntesis del intermedio C86



C85 **C86**

A una mezcla de 5-bromo-8-(dibromometil)quinoxalina (8,1 g, 21,267 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (100 ml, 3843,493 mmol, 180,72 equiv.) y agua (50 ml, 2775,465 mmol, 130,50 equiv.) se añadió $CaCO_3$ (649,21 g, 6486,435 mmol, 305 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida.La capa acuosa resultante se extrajo con DCM tres veces.Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar un residuo.El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:1) para dar 8-bromoquinoxalina-5-carbaldehído (4,2 g, 83 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 237 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C87

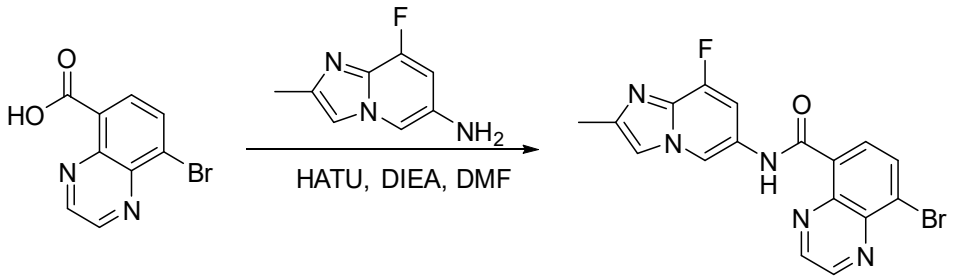


C86 **C87**

A una mezcla de 8-bromoquinoxalina-5-carbaldehído (4,1 g, 17,295 mmol, 1 equiv.) en 2-metil-2-propanol (76 ml, 1025,323 mmol, 59,28 equiv.) y agua (76 ml, 4218,707 mmol, 243,92 equiv.) se añadió 3-metil-1-buteno (12,13 g, 172,950 mmol, 10 equiv.), clorito de sodio (3,91 g, 43,238 mmol, 2,5 equiv.) y NaH_2PO_4 (12,45 g, 103,770 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se acidificó a pH 6-7. Se formó un

precipitado que se recogió por filtración y se lavó con DCM tres veces para dar ácido 8-bromoquinoxalina-5-carboxílico (2,6 g, 59 %). **LCMS** (ES, *m/z*): 253 $[M+H]^+$.

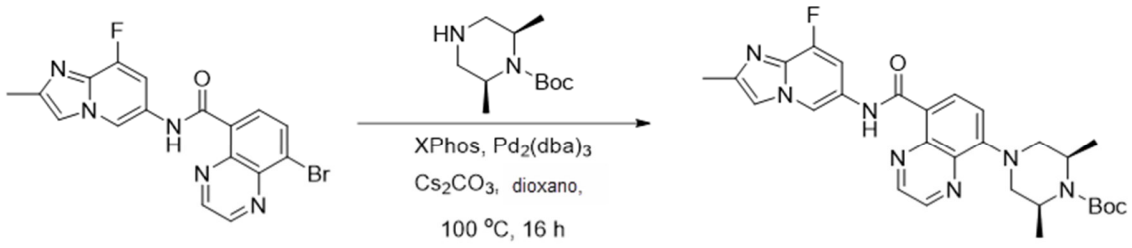
Síntesis del intermedio C88



C87 **C88**

A una solución de ácido 8-bromoquinoxalina-5-carboxílico (2,5 g, 9,879 mmol, 1 equiv.) en dimetilformamida (35 ml) se le añadió HATU (4,88 g, 12,843 mmol, 1,30 equiv.) y DIEA (3,83 g, 29,637 mmol, 3,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y después se añadió 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (1,79 g, 10,867 mmol, 1,10 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (3,2 g, 81 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):400$[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C89

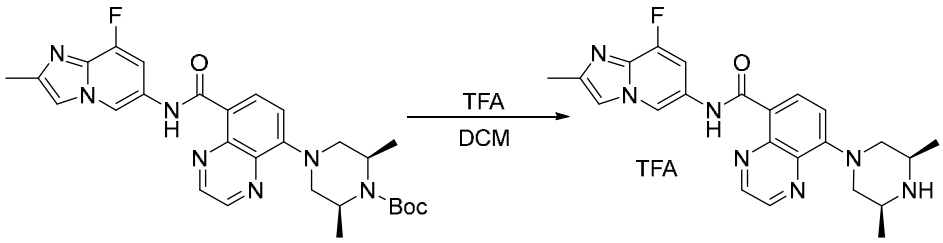


C88 **C89**

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equiv.) y 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato terc-butilo (73,90 mg, 0,344 mmol, 1,20 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2,00 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol , 0,1 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una

atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para producir 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 35 %) como un aceite **LCMS** (ES, *m/z*):534 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 186

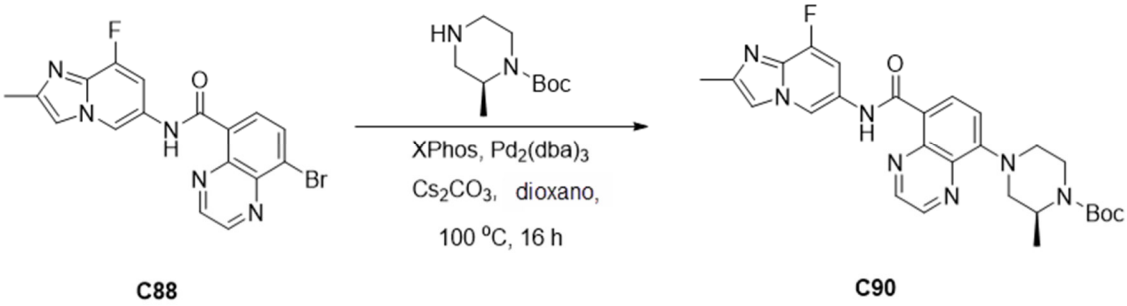


C89 **186**

Una solución de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]-piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0,099 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 1, gradiente 2) para proporcionar 8-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (20 mg, 46 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):434 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,55 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,27 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 2,6, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 82: Síntesis del compuesto 187

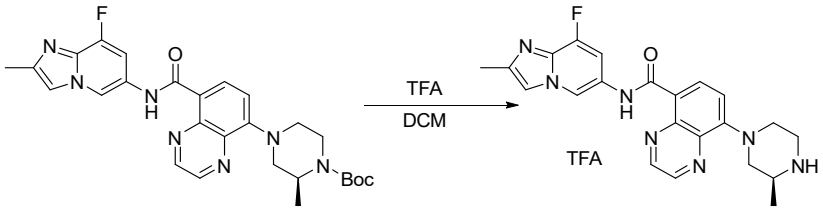
Síntesis del intermedio C90



C88 **C90**

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equivalente) y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (69,06 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5,75 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 32 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 187



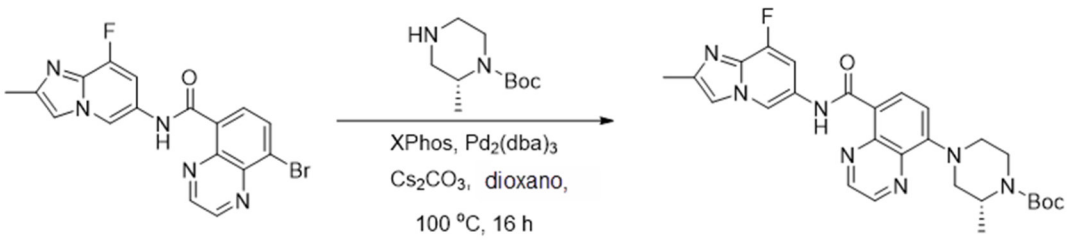
C90 **187**

Una solución de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 0,092 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con trifluoroacetaldehído (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 ha temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 3, gradiente 4) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-(3-metilpiperazin-1-il)quinoxalina-5-carboxamida (20 mg, 52

%)**LCMS** (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 9,52 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 2,7, 1,2 Hz, 1H), 7,96 – 7,86 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 4H), 3,35 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 3,17 (dd, *J* = 13,1, 10,3 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 83: Síntesis del compuesto 188

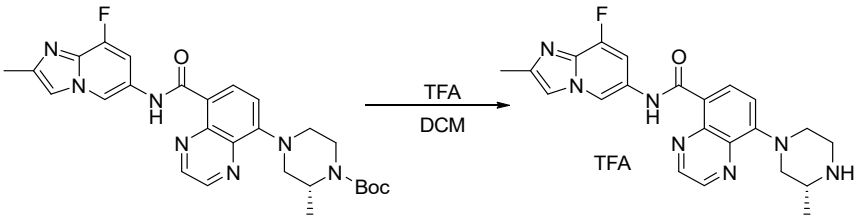
Síntesis del intermedio C91



C88 **C91**

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equivalente) y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (69,06 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 20 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 188

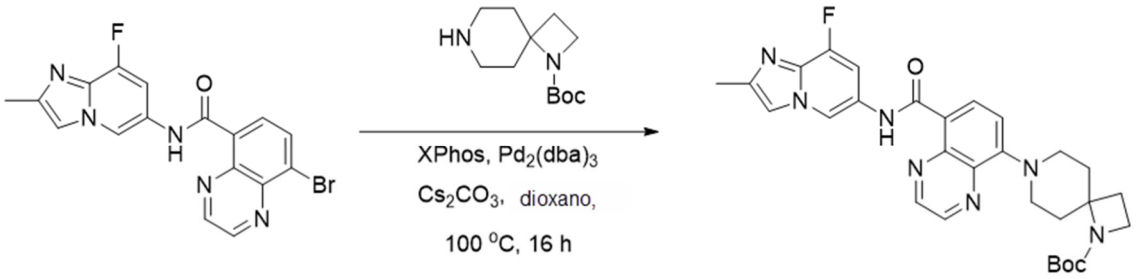


C91 **188**

Una solución de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,058 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 3, gradiente 4) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-(3-metilpiperazin-1-il)quinoxalina-5-carboxamida (17 mg, 70 %) como un sólido**LCMS** (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,17 (dd, *J* = 13,1, 10,4 Hz, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 84: Síntesis del compuesto 189

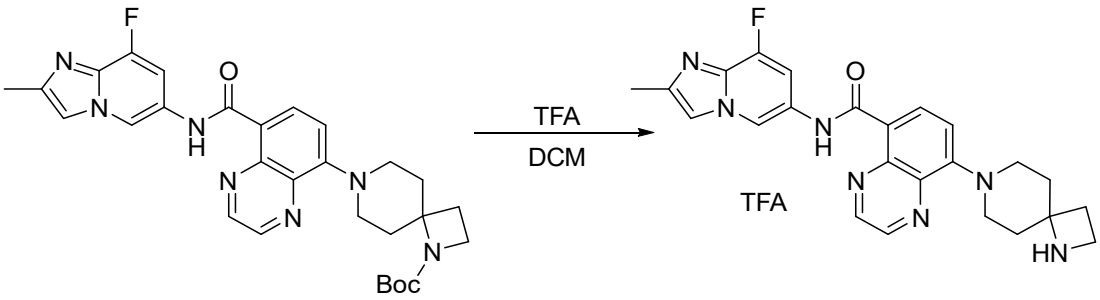
Síntesis del intermedio C92



C88 **C92**

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equiv.) y 1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (78,04 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 37 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 189

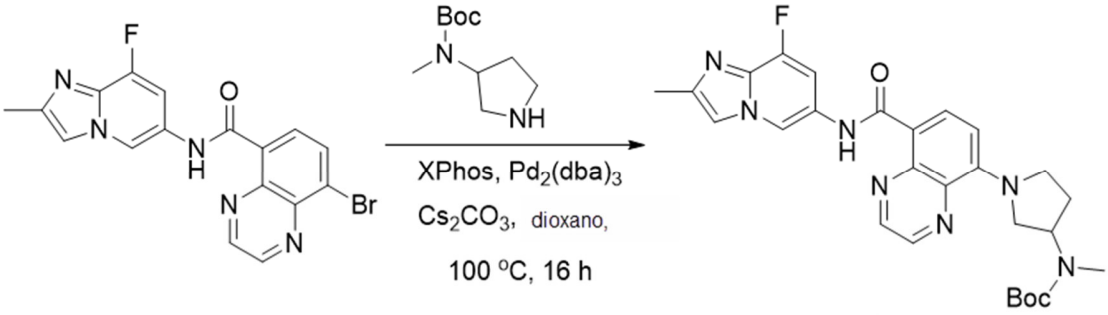


C92 **189**

Una solución de 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-1,7-diazaspiro[3.5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 0,106 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 5, gradiente 6) para proporcionar 8-{1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (20 mg, 42 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 446 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (s, 1H), 9,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9.14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,92 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 5H), 2,34 – 2,19 (m, 4H).

Ejemplo 85: Síntesis de los compuestos 190, 193 y 194

Síntesis del intermedio C93

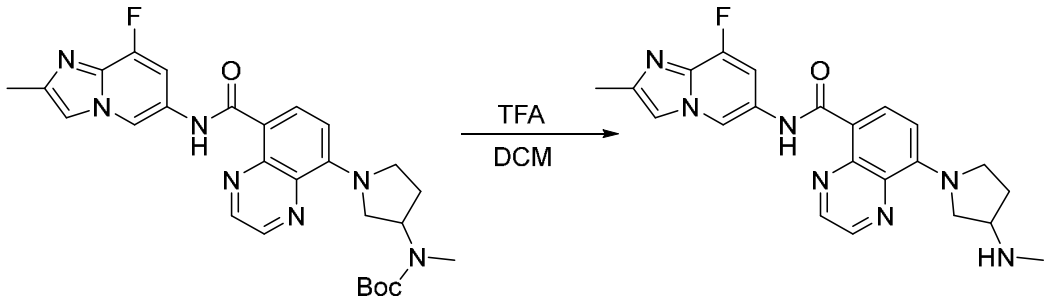


C88 **C93**

A una solución de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equivalente) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (69,06 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029

mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina)-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (47 mg, 31 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

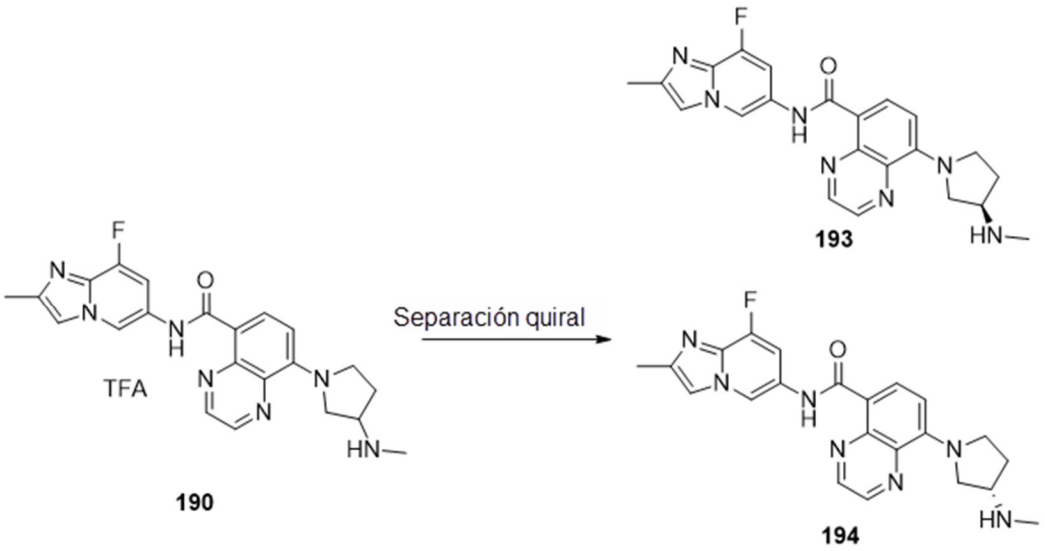
Síntesis del compuesto 190



C93 **190**

Una solución de N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (47 mg, 0,090 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 3, gradiente 4) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida (19 mg, 50 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 9,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (qd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 2H), 4,02 (dd, *J* = 18,7, 7,5 Hz, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 2,45 – 2.36 (m, 1H), 2,25 (dd, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 1H).

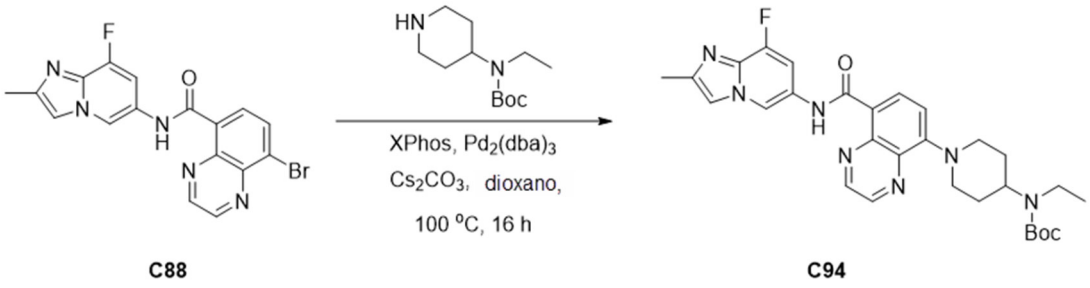
Síntesis de los compuestos 193 y 194.



N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida se purificó mediante HPLC CHIRAL (Condición 1) para producir **el Compuesto 193** (primer pico, 5,3 mg) y **el Compuesto 194** (segundo pico, 2,4 mg) como sólidos.

Ejemplo 86: Síntesis del compuesto 191

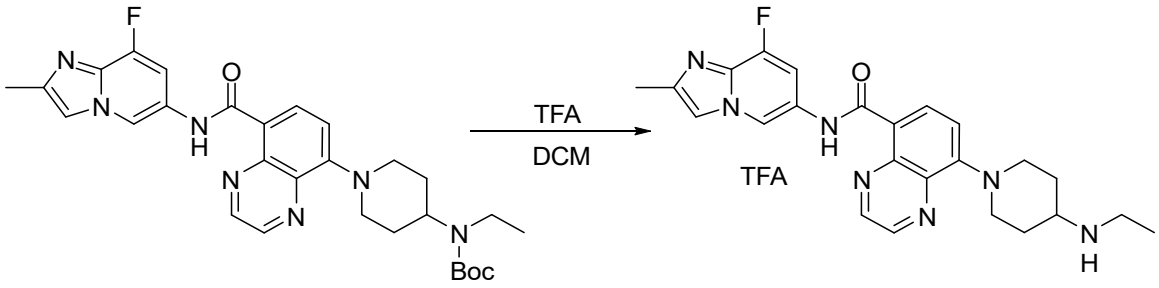
Síntesis del intermedio C94



A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equivalente) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (78,73 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2]-a]piridin-6-

il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (50 mg, 32 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 191

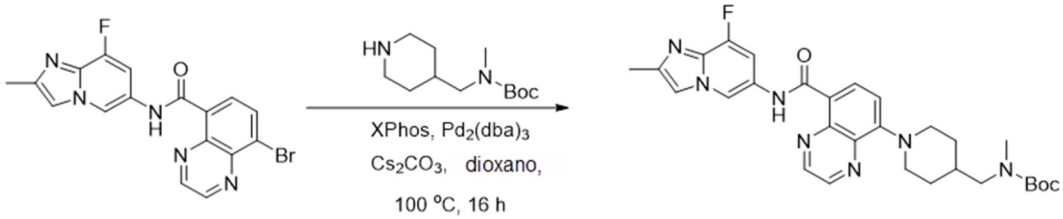


C94 **191**

Una solución de N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 3, gradiente 4) para proporcionar 8-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- a] piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (15 mg, 37 %) como un sólido.**LCMS** (ES, *m/z*): 448 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 9,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,10 (dd, *J* = 19,6, 1,8 Hz, 2H), 8,70 (s, 2H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 – 7,97 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,23 – 2,92 (m, 4H), 2,63 – 2,51 (m, 3H), 2,18 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,83 (td, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 87: Síntesis del compuesto 192

Síntesis del intermedio C95

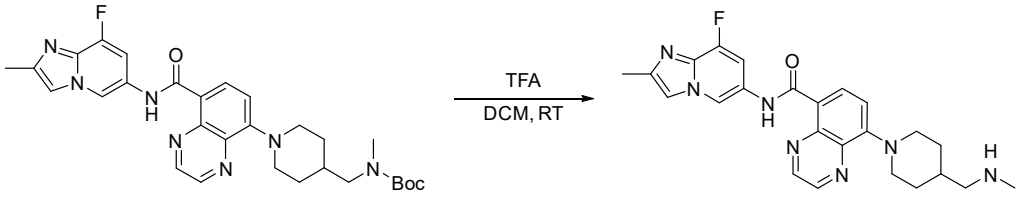


C88 **C95**

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equiv.) y N-metil-N-(piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (78,73 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadió Cs_2CO_3 (187,83 mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C bajo una

atmósfera de nitrógeno, luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar N-({1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperidin-4-il}metil)-N-metilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 25 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 548[M+H]$^+$.

Síntesis del compuesto 192

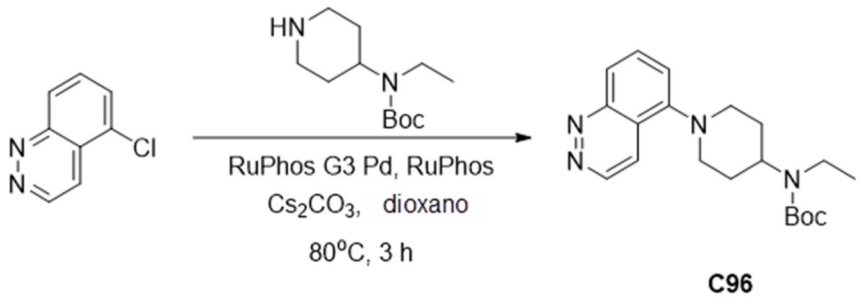


C95 **192**

Una solución de N-({1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperidin-4-il}metil)-N-metilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,073 mmol, 1 equivalente) en DCM se trató con TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 5, gradiente 5, gradiente 6) para proporcionar trifluoroacetato de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-{4-[(metilamino)metil]piperidin-1-il}quinoxalin-5-carboxamida (6,6 mg, 20 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 448[M+H]$^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 9,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 3,09 – 2,88 (m, 4H), 2,63 (t, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,95 (d, *J* = 14,2 Hz, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,55 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H)

Ejemplo 88: Síntesis del compuesto 139

Síntesis del intermedio C96

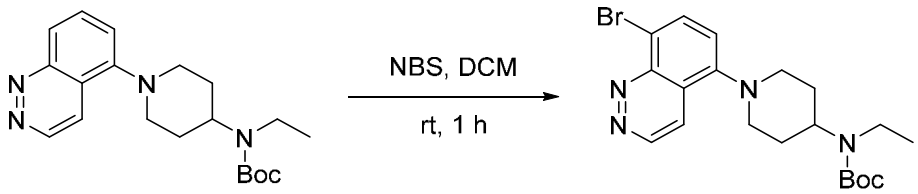


C96

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina (350,0 mg, 2,126 mmol, 1,0 equiv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (582,6 mg, 2,551 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (7 ml) se

añadió Cs_2CO_3 (2,08 g, 6,378 mmol, 3,0 equiv.), RuPhos (198,4 mg, 0,425 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (177,8 mg, 0,213 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (500 mg , 66 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 357 $[M+H]^+$.

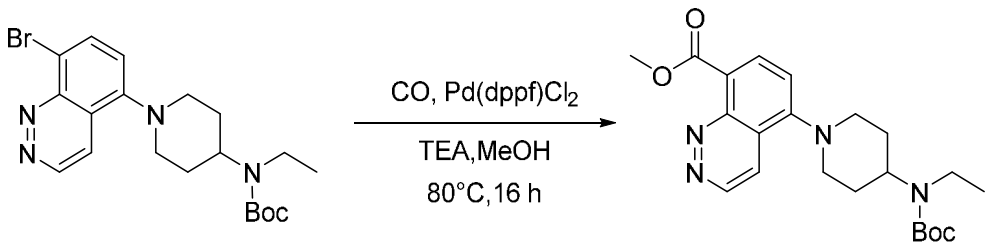
Síntesis del intermedio C97



C96 **C97**

A una mezcla agitada de N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (500,0 mg, 1,403 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió NBS (249,6 mg, 1,403 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (600 mg, 98 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 435 $[M+H]^+$.

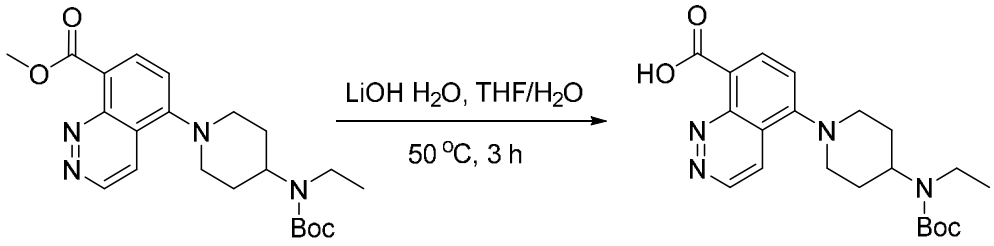
Síntesis del intermedio C98



C97 **C98**

A una solución de N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (600,0 mg, 1,378 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) se le añadió TEA (418,3 mg, 4,134 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (112,2 mg, 0,138 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 2 min, luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono y se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para producir 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (500 mg, 88 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 415 $[M+H]^+$.

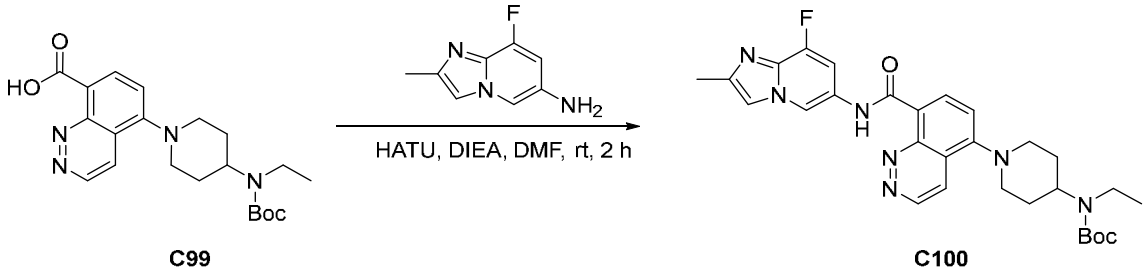
Síntesis del intermedio C99



C98 **C99**

5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (280,0 mg, 0,676 mmol, 1,0 equiv.), litiool (161,7 mg, 6,760 mmol, 10,0 equiv.), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 50 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (20 ml), se acidificó a pH 6 con HCl (2 N) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (200 mg, 70 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 401 $[M+H]^+$.

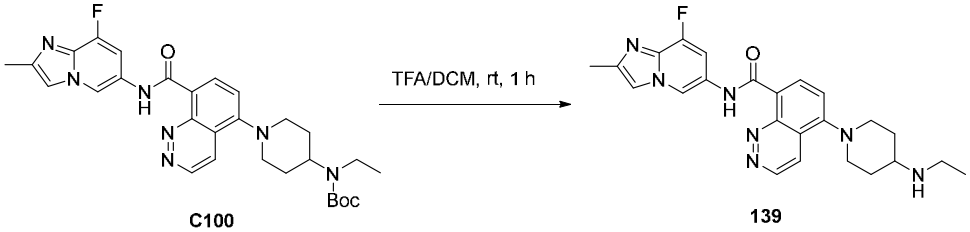
Síntesis del intermedio C100



C99 **C100**

Ácido 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (100,0 mg, 0,250 mmol, 1,0 equiv.), dimetilformamida (4 ml), 2,8-dimetilimidazo[1,2-a]pirazin-6-amina (48,6 mg, 0,300 mmol, 1,2 equiv.), DIEA (96,8 mg, 0,750 mmol, 3,0 equiv.) y HATU (189,8 mg, 0,500 mmol, 2,0 equiv.) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con $CHCl_2$ /MeOH (40:1) para proporcionar N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (120 mg, 79 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 139



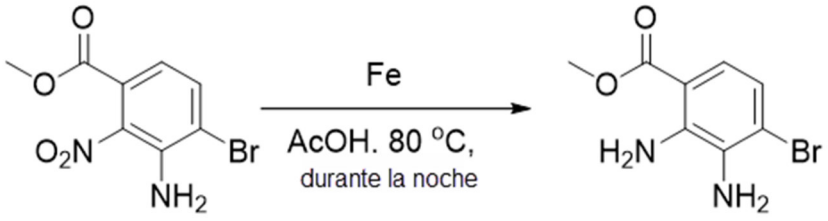
C100 **139**

N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperidin-4-il }carbamato de terc-butilo (100,0 mg, 0,230 mmol, 1,0 equiv.), DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml) se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente.La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones (Condición 10, Gradiente 1) para proporcionar 5-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}cinolin-8-carboxamida (29,3 mg, 36 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 9,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H),

2,93 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,36 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,02 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,62 (q, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 89: Síntesis del compuesto 197

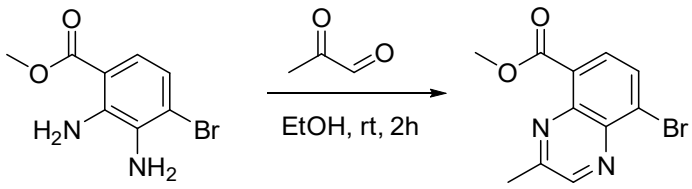
Síntesis del intermedio C101



C101

A una solución agitada de 3-amino-4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (10 g, 36,356 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (200 ml) se le añadió hierro (10,15 g, 181,780 mmol, 5 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (14,1 g) en forma de un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 245 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C102

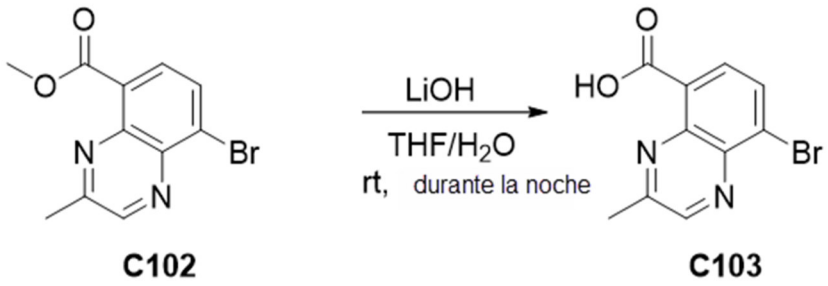


C101 **C102**

A una solución agitada de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (4 g, 16,3 mmol, 1 equiv.) en etanol (40 ml) se le añadió gota a gota 2-oxopropanal (1,41 g, 19,6 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante ultrarrápida en fase inversa con las siguientes condiciones (Condición 11, Gradiente 1) para

proporcionar 8-bromo-3-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (850 mg, 19 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 281 $[M+H]^+$.

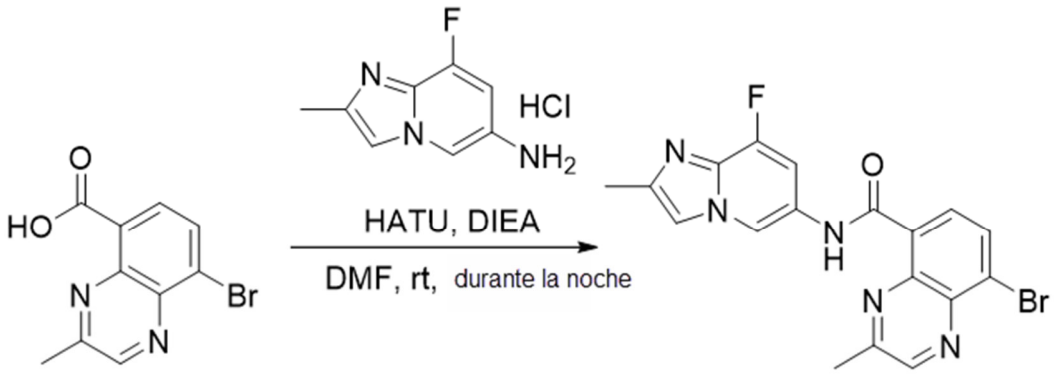
Síntesis del intermedio C103



C102 **C103**

A una solución agitada de 8-bromo-3-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (210 mg, 0,747 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió litiool (35,78 mg, 1,494 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (5 ml) y se acidificó hasta pH 3 con ácido cítrico. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar ácido 8-bromo-3-metilquinoxalin-5-carboxílico (158 mg, 79 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 267 $[M+H]^+$.

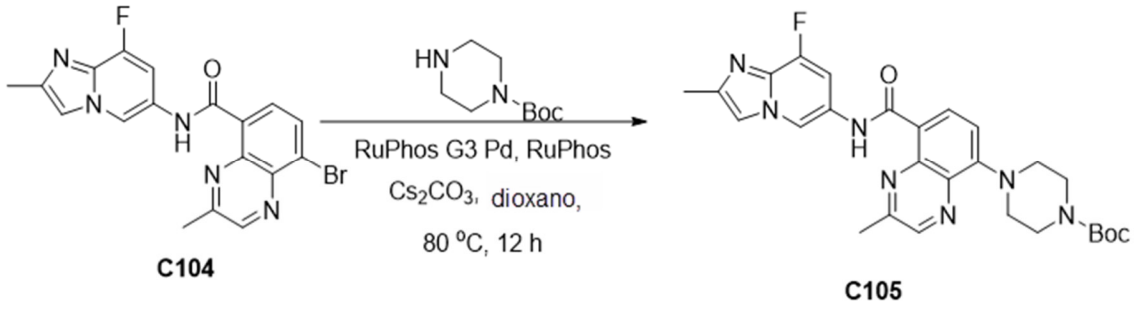
Síntesis del intermedio C104



C103 **C104**

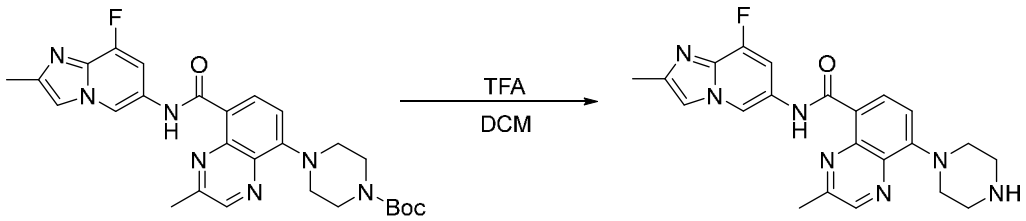
A una mezcla agitada de ácido 8-bromo-3-metilquinoxalin-5-carboxílico (158 mg, 0,592 mmol, 1 equiv.) y HATU (269,93 mg, 0,710 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (267,61 mg, 2,072 mmol, 3,5 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (143,14 mg, 0,710 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida (120 mg, 49 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 414 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C105



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida (85 mg, 0,205 mmol, 1 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45,86 mg, 0,246 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (200,57 mg, 0,615 mmol, 3 equiv.), RuPhos (19,15 mg, 0,041 mmol, 0,2 equiv.), y RuPhos Palladacycle Gen.3 (17,16 mg, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 75 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 197

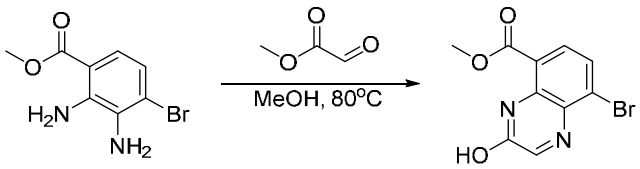


C105 **197**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,154 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metil-8 -(piperazin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (10,6 mg, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 11,6 Hz, 3H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,39 (s, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 90: Síntesis del compuesto 205

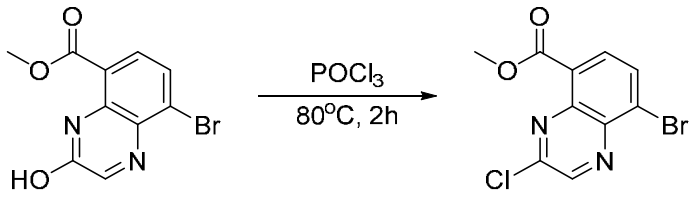
Síntesis del intermedio C106



C106

A una mezcla agitada de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (10 g, 40,804 mmol, 1 equiv.) y TEA (4,95 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) en etanol (400 ml) se le añadió 2-oxoacetato de metilo (4,31 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Condición 11, Gradiente 2) para proporcionar 8-bromo-3-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283 [M+H] $^+$.

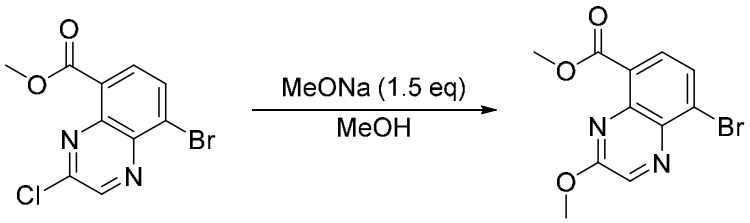
Síntesis del intermedio C107



C106 **C107**

Una solución de 8-bromo-3-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,299 mmol, 1 equiv.) en oxicloruro de fósforo (15 ml) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar 8-bromo-3-cloroquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,3 g, 81 %) en forma de un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 301 $[M+H]^+$.

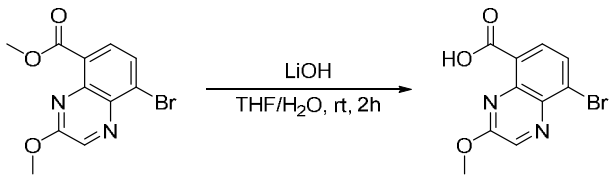
Síntesis del intermedio C108



C107 **C108**

A una solución agitada de 8-bromo-3-cloroquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,3 g, 4,311 mmol, 1 equiv.) en metanol (13 ml) se añadió MeONa (0,35 g, 6,466 mmol, 1,5 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4:1) para proporcionar 8-bromo-3-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (600 mg, 47 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 297 $[M+H]^+$.

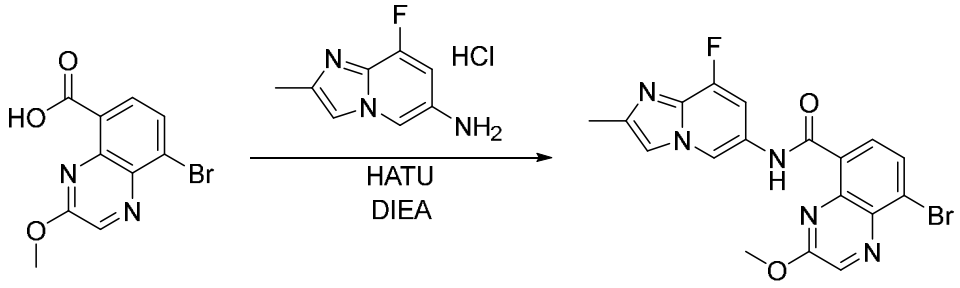
Síntesis del intermedio C109



C108 **C109**

A una solución agitada de 8-bromo-3-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,683 mmol, 1 equiv.) en THF (7,5 ml) y agua (1 ml) se le añadió litiool (80,61 mg, 3,366 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó hasta pH 3 con ácido cítrico. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar ácido 8-bromo-3-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (450 mg, 94 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283 [M+H] $^+$.

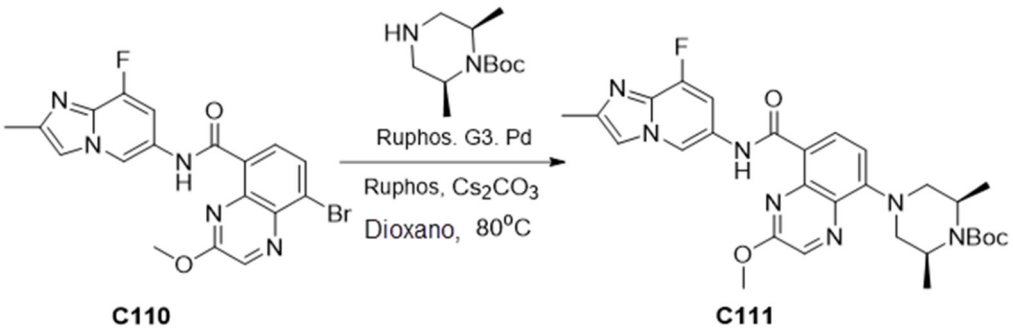
Síntesis del intermedio C110



C109 **C110**

A una mezcla agitada de ácido 8-bromo-3-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (450 mg, 1,590 mmol, 1 equiv.) y HATU (725,33 mg, 1,908 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (3 ml) se añadió DIEA (616,37 mg, 4,770 mmol, 3 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (384,63 mg, 1,908 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró, la torta de filtración se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y el sólido se secó a presión reducida para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(6-metoxipirazin-2-il)prop-2-enamida (320 mg, 62 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 430 [M+H] $^+$.

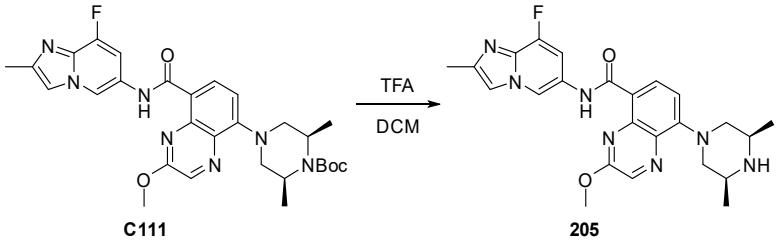
Síntesis del intermedio C111



C110 **C111**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (59,77 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.), Ruphos (21,69 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 205



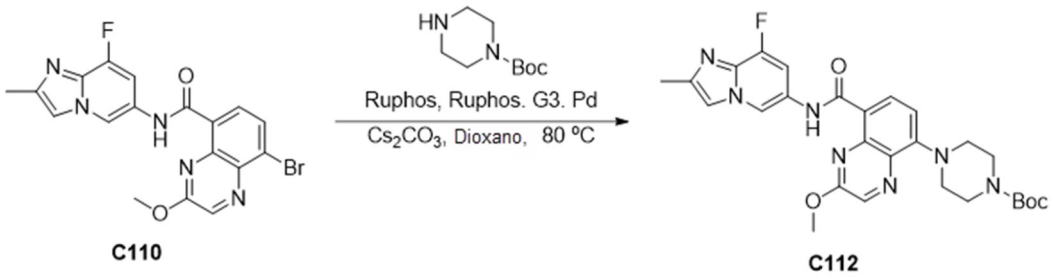
C111 **205**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,142 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar 8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (18,4 mg, 22 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,50 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,12 (d, *J* =

10,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 5H), 2,99 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

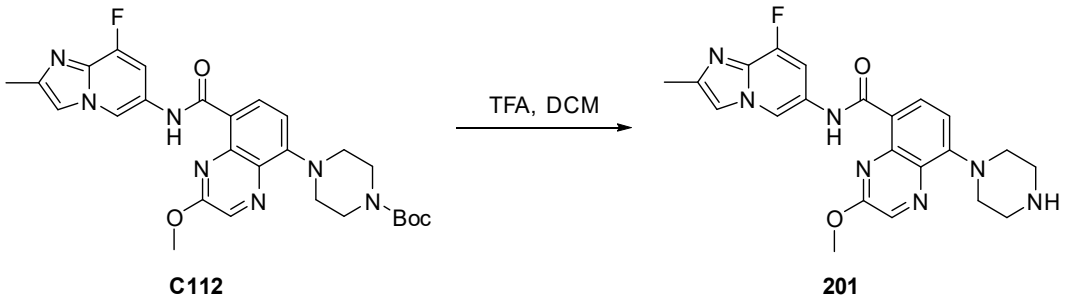
Ejemplo 91: Síntesis del compuesto 201

Síntesis del intermedio C112



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51,95 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.), Ruphos (21,69 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 48 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 504 $[M+H]^+$.

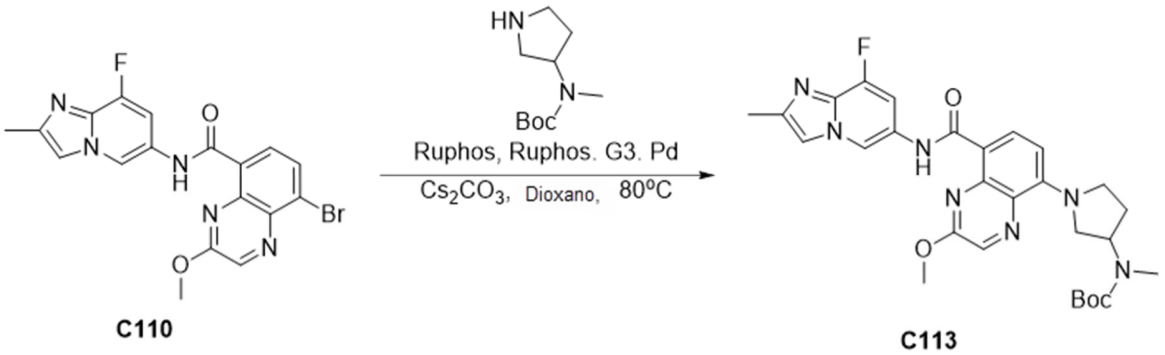
Síntesis del compuesto 201



A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,463 mmol, 120,18 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-8-(piperazin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (21,3 mg, 29 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,66 – 8,59 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,85 – 3,78 (m, 4H), 3,57 – 3,50 (m, 4H), 2,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

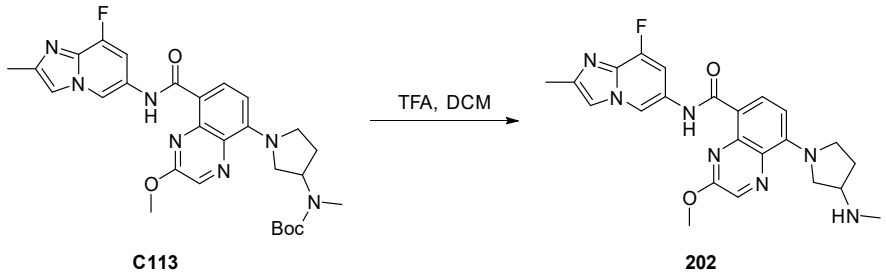
Ejemplo 92: Síntesis del compuesto 202

Síntesis del intermedio C113



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (50 mg, 0,116 mmol, 1 equiv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (27,93 mg, 0,139 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (113,60 mg, 0,348 mmol, 3 equiv.), Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina)-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 78 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550 [M+H] $^+$.

Síntesis del compuesto 202

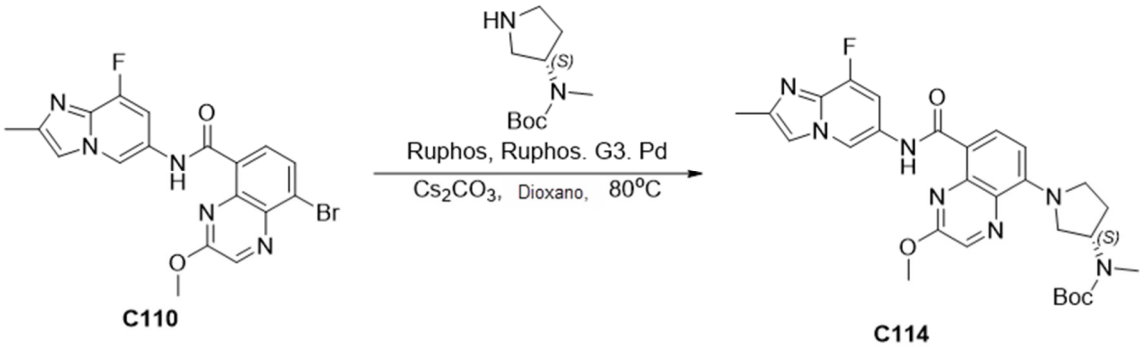


C113 **202**

A una solución agitada de N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-8-[3- (metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (10,4 mg, 17 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,37 – 4,22 (m, 5H), 4,02 (dp, *J* = 21,6, 5,4, 4,9 Hz, 2H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,60 – 2,47 (m, 4H), 2,30 (dd, *J* = 13,1, 7,0 Hz, 1H).

Ejemplo 93: Síntesis del compuesto 203

Síntesis del intermedio C114

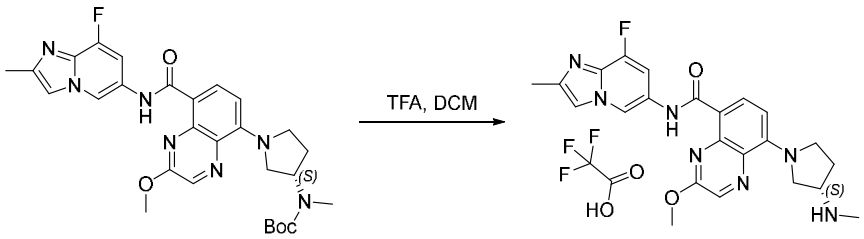


C110 **C114**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) y (S)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.), Ruphos (21,69 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y

RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (S)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 55 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 203

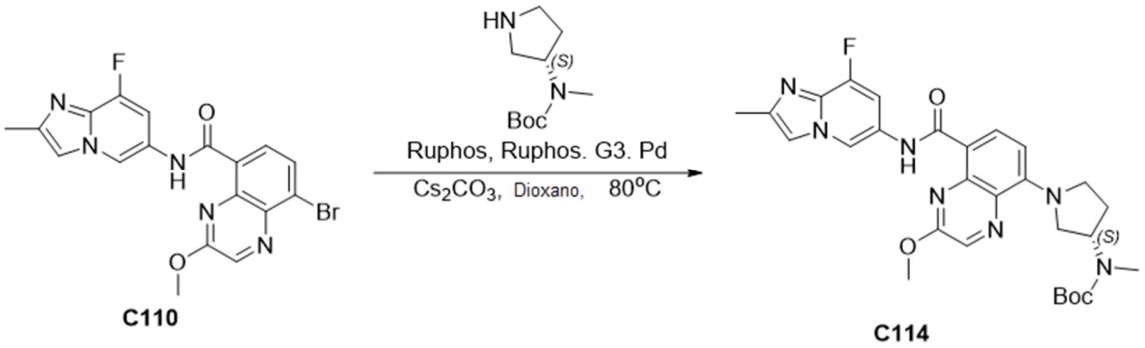


C114 **203**

A una solución agitada de (S)-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,127 mmol, 1 equiv) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (S)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (5,5 mg, 8 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,24 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 4,05 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,42 – 2,35 (m, 1H), 2,22 (dd, *J* = 12,6, 6,5 Hz, 1H).

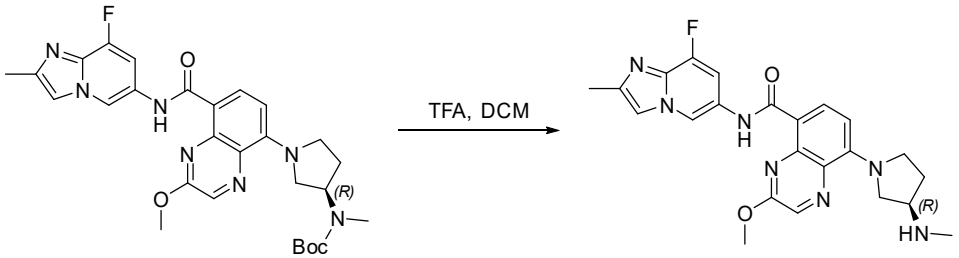
Ejemplo 94: Síntesis del compuesto 204

Síntesis del intermedio C115



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) y (R)-N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.), Ruphos (21,69 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (R)-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 55 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 204

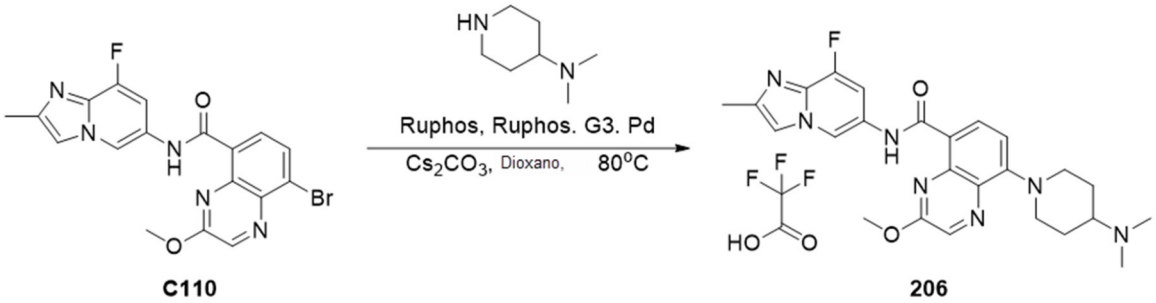


A una solución agitada de (R)-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (70 mg, 0,127 mmol, 1 equiv) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (R)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-8-[3-

(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (10,8 mg, 15 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 9,41 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 3H), 4,25 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 12,5, 4,4 Hz, 1H), 4,05 – 3,90 (m, 2H), 3,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 3H), 2,44 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,21 (dt, *J*= 12,2, 6,3 Hz, 1H).

Ejemplo 95: Síntesis del compuesto 206

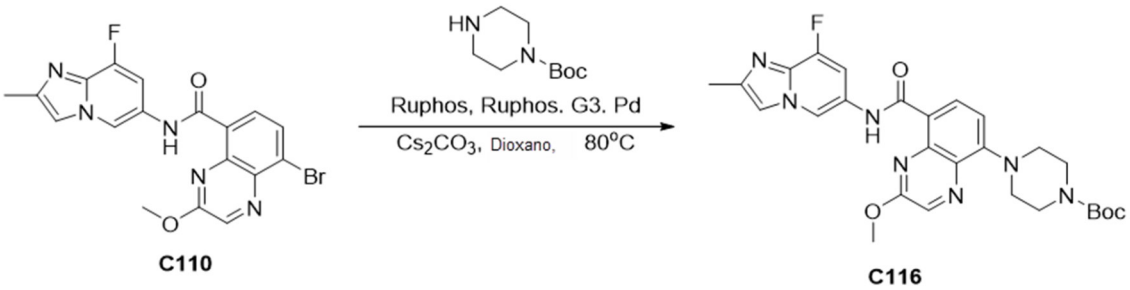
Síntesis del compuesto 206



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (45 mg, 0,105 mmol, 1 equiv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (16,09 mg, 0,126 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (102,24 mg, 0,315 mmol, 3 equiv.), Ruphos (58,57 mg, 0,126 mmol, 1,2 equiv.), y RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,75 mg, 0,011 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 / MeOH (10:1) seguido de HPLC preparatoria (Condición 12, gradiente 1) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1- il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (4,9 mg, 8 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,09 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,23 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,43 (dd, *J* = 9,2, 1,0 Hz, 9H), 2,07 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,85 (q, *J* = 12,8 Hz, 2H).

Ejemplo 96: Síntesis de compuesto

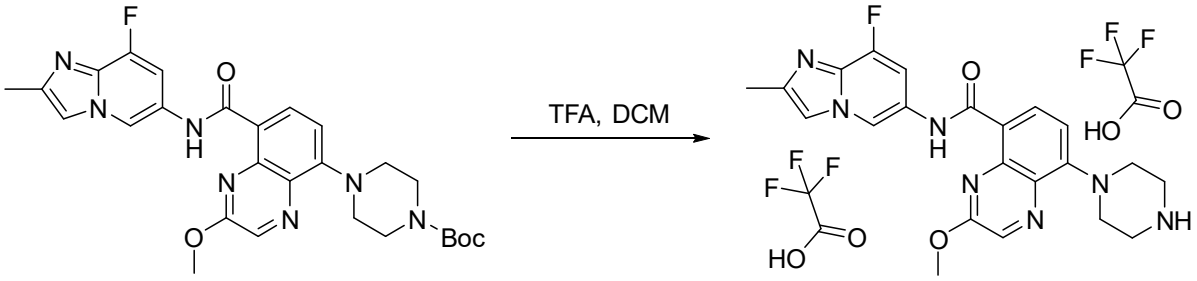
Síntesis del intermedio C116



C110 **C116**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51,95 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.), Ruphos (21,69 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 48 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 504 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 207



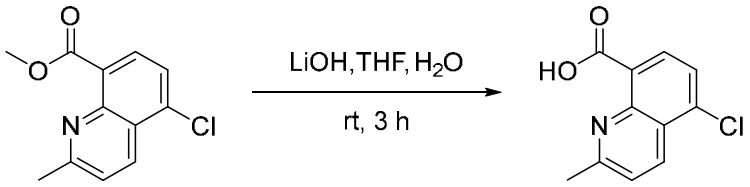
C116 **207**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml, 13,463 mmol, 120,18 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxi-8-(piperazin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético)

(21,3 mg, 29 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1H), 8,66 – 8,59 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,85 – 3,78 (m, 4H), 3,57 – 3,50 (m, 4H), 2,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).

Ejemplo 97: Síntesis del compuesto 195

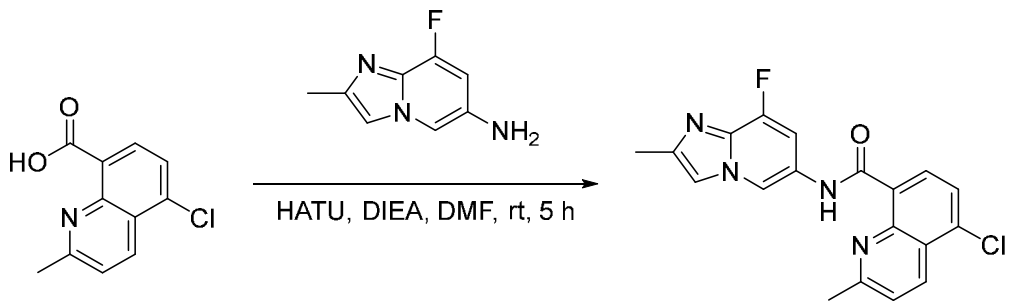
Síntesis del intermedio C117



C117

Se combinaron 5-cloro-2-metilquinolina-8-carboxilato de metilo (290,0 mg, 1,231 mmol, 1,0 equiv.), tetrahidrofurano (3 ml), agua (3 ml) y LiOH (235,7 mg, 9,848 mmol, 8,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (20 ml), se acidificó a pH 5 con HCl (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 222 [M+H] $^+$.

Síntesis del intermedio C118

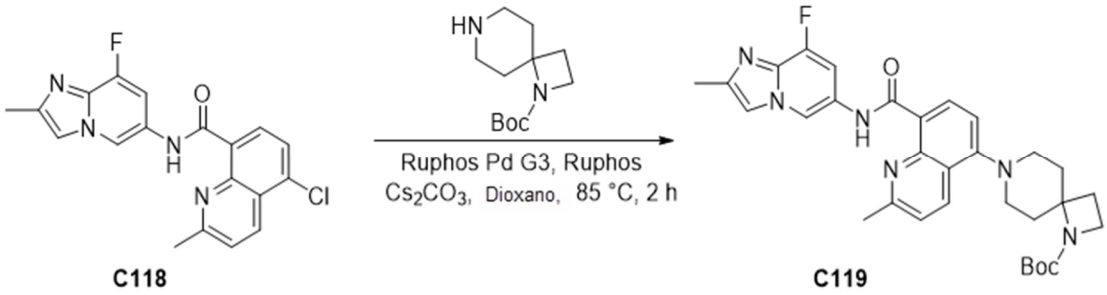


C117 **C118**

Ácido 5-cloro-2-metilquinolin-8-carboxílico (280,0 mg, 1,263 mmol, 1,0 equiv.), dimetilformamida (6 ml), DIEA (489,8 mg, 3,789 mmol, 3,0 equiv.), HATU (609,0 mg, 2,526 mmol, 2,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (271,2 mg, 1,642 mmol, 1,3 equiv.) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml).

Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}- 2-metilquinolin-8-carboxamida (400 mg, 77 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):369 [M+H] $^+$.

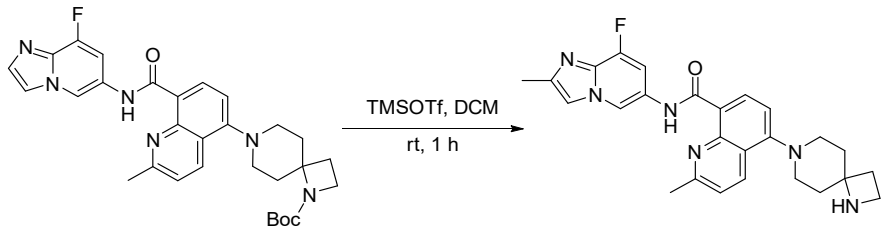
Síntesis del intermedio C119



C118 **C119**

5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolina-8-carboxamida (200,0 mg, 0,542 mmol, 1,0 equiv.), Cs_2CO_3 (354,4 mg, 1,084 mmol, 2,0 equiv.), 1,7-diazaspiro[3.5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (184,1 mg, 0,813 mmol, 1,5 equiv.), Ruphos (50,6 mg, 0,108 mmol, 0,2 equiv.), Ruphos Pd G3 (45,3 mg, 0,054 mmol, 0,1 equiv.) y dioxano (5 ml) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:2) para proporcionar 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 45 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 559 [M+H] $^+$.

Síntesis del compuesto 195



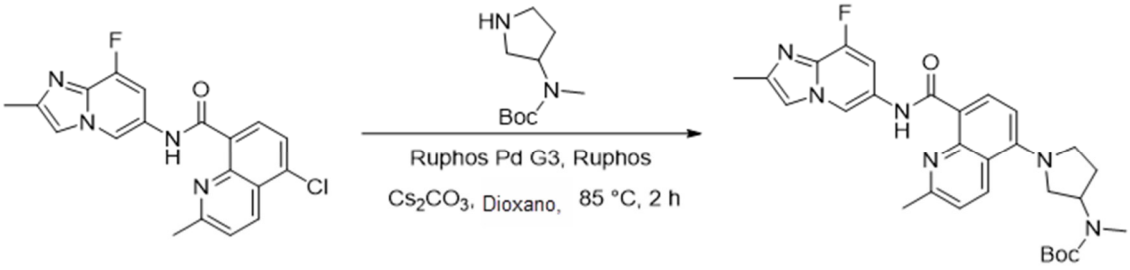
C119 **195**

A una mezcla agitada de 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]-1,7-diazaspiro[3,5]nonano-1-carboxilato de terc-butilo (100,0 mg, 0,179 mmol,

1,0 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió DIEA (46,2 mg, 0,358 mmol, 2,0 equiv.) y triflato de trimetilsililo (119,3 mg, 0,537 mmol, 3,0 equiv.) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 10, Gradiente 2) para proporcionar 5-{1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (23,7 mg, 29 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 459 [M+H]$^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,77 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 3,01 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,02 -1,85 (m, 4H).

Ejemplo 98: Síntesis del compuesto 196

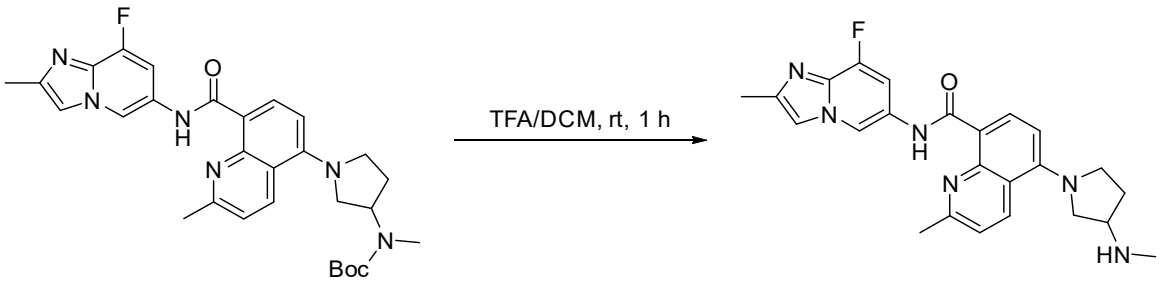
Síntesis del intermedio C120



C118 **C120**

5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (100,0 mg, 0,271 mmol, 1,0 equiv.), N -metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (81,4 mg, 0,407 mmol, 1,5 equiv.), Ruphos (25,3 mg, 0,054 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (12,6 mg, 0,027 mmol, 0,1 equiv.), y dioxano (3 ml) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin- 6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 57 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 533 [M+H] $^+$.

Síntesis del compuesto 196

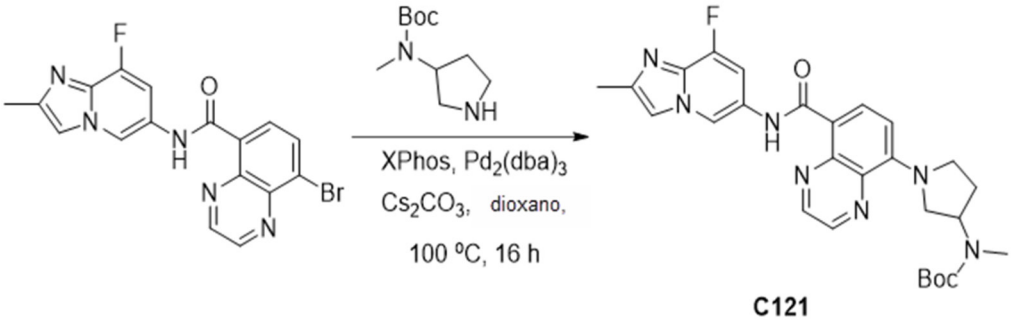


C120 **196**

N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,150 mmol, 1,0 equiv.), DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se combinaron a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 10, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metil-5-[3- (metilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-8-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (10,9 mg, 17 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):433 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1H), 9,30 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,88-8,87 (m, 2H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,82 (dt, *J* = 11,2, 6,3 Hz, 2H), 3,68 (dd, *J* = 11,1, 3,9 Hz, 1H), 3,52 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,38-2,37 (m,1H), 2,20 (dd, *J* = 12,5, 6,4 Hz, 1H).

Ejemplo 99: Síntesis de los compuestos 190, 193 y 194

Síntesis del intermedio C121

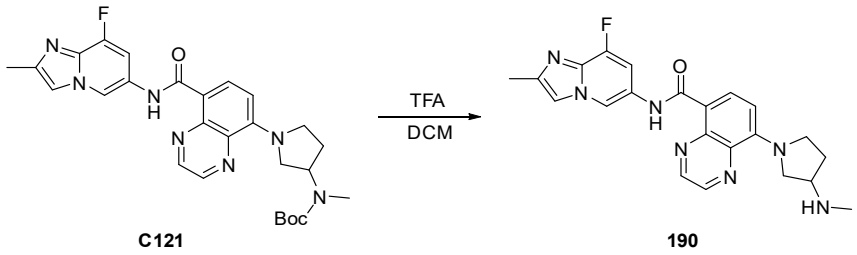


C121

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (115 mg, 0,287 mmol, 1 equiv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (69,06 mg, 0,344 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (10 ml), se añadió carbonato de cesio (187,83

mg, 0,574 mmol, 2 equiv.), XPhos (13,70 mg, 0,029 mmol, 0,1 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (26,31 mg, 0,029 mmol, 0,10 equiv.). Después de agitar durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:2) para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina)-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (47 mg, 31 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

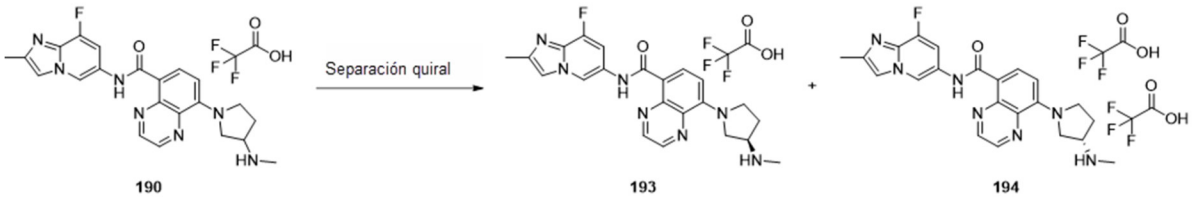
Síntesis del compuesto 190



C121 190

Una solución de N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (47 mg, 0,090 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se trató con trifluoroacetaldehído (4 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, gradiente 2, gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida (19 mg, 50 %) como un sólido.**LCMS** (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 9,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,22 – 8,15 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (qd, *J* = 13,0, 5,4 Hz, 2H), 4,02 (dd, *J* = 18,7, 7,5 Hz, 2H), 3,91 – 3,79 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,70 (d, *J* = 9,7 Hz, 3H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,25 (dd, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto 193 y el compuesto 194

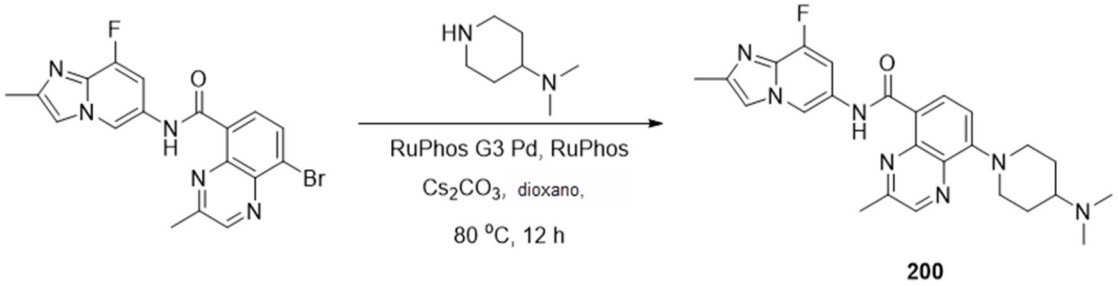


190 193 194

N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalina-5-carboxamida se purificó mediante HPLC preparativa quiral (Condición 2, Degradado 1). **Compuesto 193:**RT = 11,894. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,75 (s, 1H), 9,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 12,9, 4,3 Hz, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 2H), 3,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 4H), 1,24 (s, 1H). **Compuesto 194**: RT = 15,341. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,78 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 3H), 3,87 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 1H), 1,24 (s, 1H).

Ejemplo 100: Síntesis del compuesto 200

Síntesis del compuesto 200



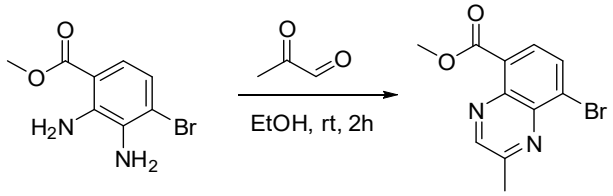
200

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida (80 mg, 0,193 mmol, 1 equiv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (29,71 mg, 0,232 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (188,77 mg, 0,579 mmol, 3 equiv.), RuPhos (18,02 mg, 0,039 mmol, 0,2 equiv.), y RuPhos Palladacycle Gen.3 (16,15 mg, 0,019 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1), seguido de HPLC preparatoria (Condición 11, gradiente 3) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]- N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida (11,5 mg, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 384 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,36 – 7,22 (m,

2H), 4,17 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,39 – 2,33 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,91 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H).

Ejemplo 101: Síntesis del compuesto 198

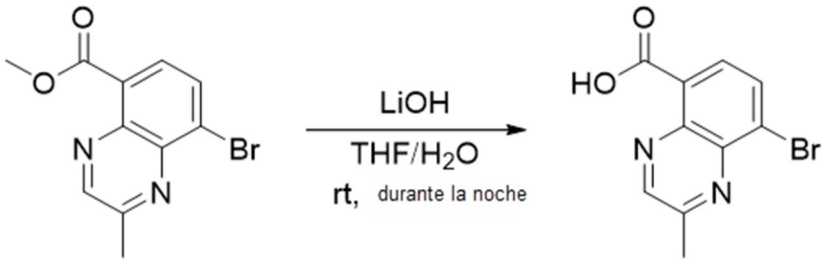
Síntesis del intermedio C122



C122

A una solución agitada de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (4 g, 16,321 mmol, 1 equiv.) en etanol (40 ml) se le añadió gota a gota 2-oxopropanal (1,41 g, 19,585 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Condición 11: Gradiente 1) para proporcionar 8-bromo-2-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (320 mg, 7 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 281 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C123

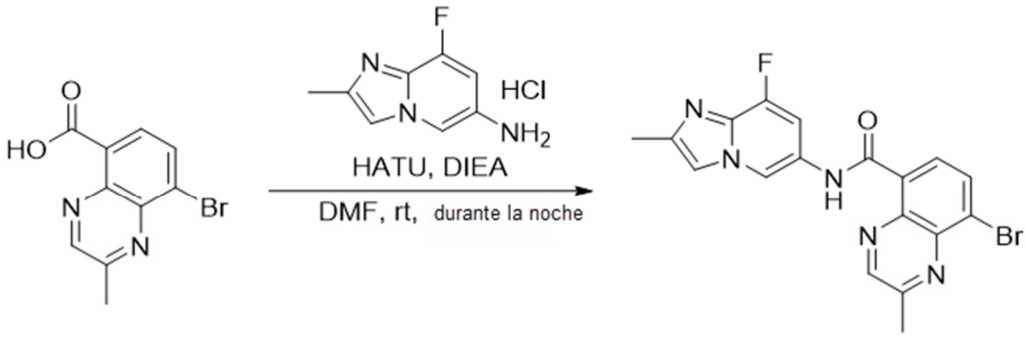


C122 **C123**

A una solución agitada de 8-bromo-2-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (320 mg, 1,138 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió litiool (54,53 mg, 2,276 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (5ml) y se acidificó a pH 3 con ácido cítrico. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó

bajo luz infrarroja para proporcionar ácido 8-bromo-3-metilquinoxalin-5-carboxílico (200 mg, 66 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 267 [M+H] $^+$.

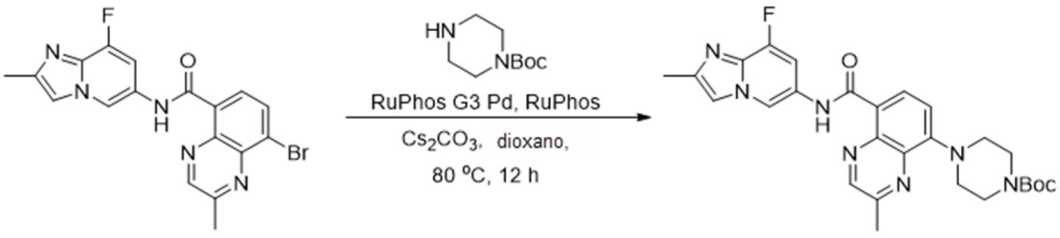
Síntesis del intermedio C124



C123 **C124**

A una mezcla agitada de ácido 8-bromo-2-metilquinoxalin-5-carboxílico (200 mg, 0,749 mmol, 1 equiv.) y HATU (341,68 mg, 0,899 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (4 ml) se añadió DIEA (267,61 mg , 2,072 mmol, 3,5 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (181,18 mg, 0,899 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtró. La torta de filtración se lavó con Et_2 O (2 x 5 ml) y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida (150 mg, 48 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 414 [M+H]

Síntesis del intermedio C125

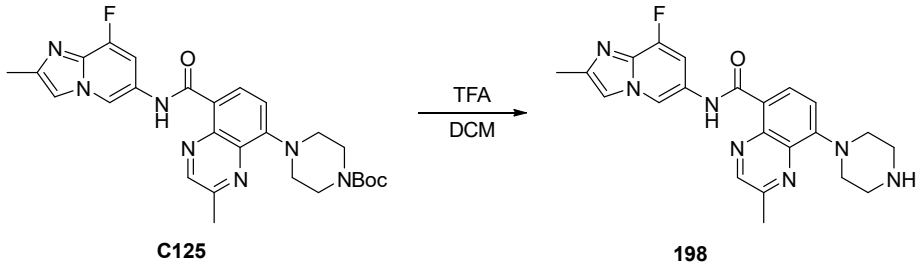


C124 **C125**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida (65 mg, 0,157 mmol, 1 equiv.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (35,07 mg, 0,188 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1,3 ml) se añadió Cs_2CO_3 (153,38 mg, 0,471 mmol, 3 equiv.), RuPhos (14,64 mg, 0,031 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (13,12 mg, 0,016 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de

nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metilquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 74 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 198

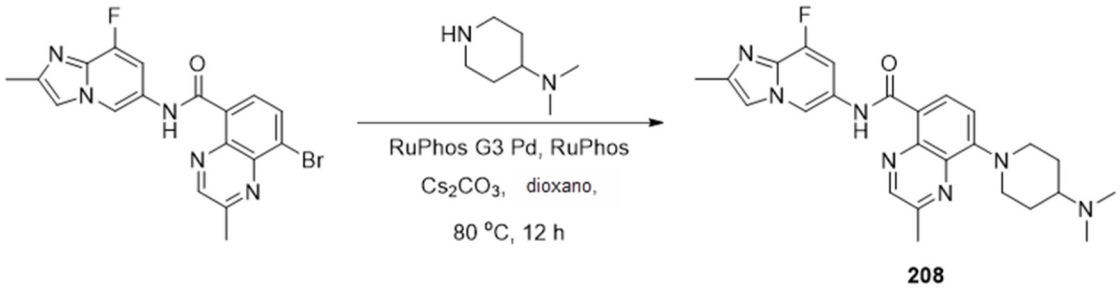


C125 **198**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metilquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,115 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió trifluoroacetaldehído (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2,3-dimetil-8-(piperazin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida (12 mg, 24 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 11,6 Hz, 3H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,39 (s, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 102: Síntesis del compuesto 208

Síntesis del compuesto 208

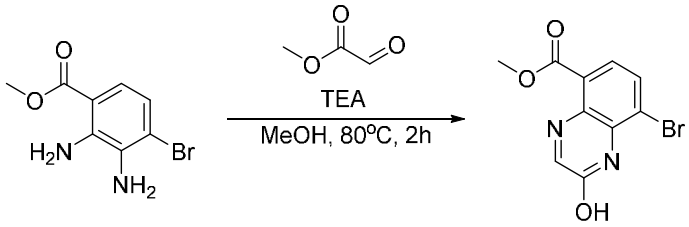


208

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida (40 mg, 0,097 mmol, 1 equiv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (14,86 mg, 0,116 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml), se añadió Cs_2CO_3 (94,39 mg, 0,291 mmol, 3 equiv.), RuPhos (9,01 mg, 0,019 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,08 mg, 0,010 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1), seguido de HPLC preparatoria (Condición 12, gradiente 4) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]- N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (11,9 mg, 18 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 11,6, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,57 – 3.47 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,29 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,12 (qd, *J* = 12,1, 4,0 Hz, 2H).

Ejemplo 103: Síntesis del compuesto 209

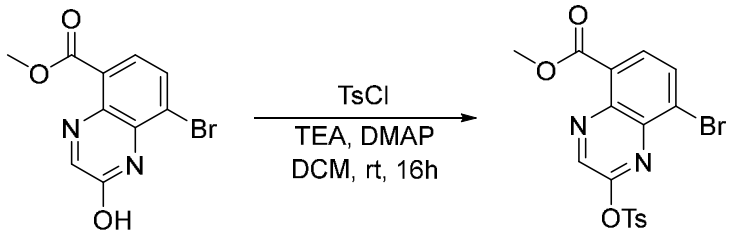
Síntesis del intermedio C126



C126

A una solución agitada de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (10 g, 40,804 mmol, 1 equiv.), TEA (4,95 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) en etanol (40 ml) se le añadió 2-oxoacetato de metilo (4,31 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (Condición 11, Gradiente 2) para proporcionar 8-bromo-2-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283[M+H] $^+$.

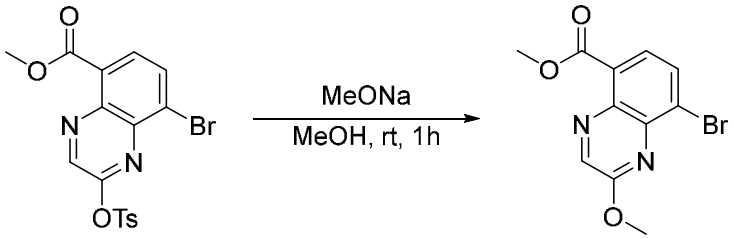
Síntesis del intermedio C127



C126 **C127**

A una mezcla agitada de 8-bromo-2-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,299 mmol, 1 equiv.) y TEA (0,80 g, 7,949 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió DMAP (0,13 g, 1,060 mmol, 0,2 equiv.) y cloruro de P-toluenosulfonilo (1,21 g, 6,359 mmol, 1,2 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-bromo-2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]quinoxalin-5-carboxilato de metilo (1,48 g, 64 %) en forma de un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 437[M+H] $^+$.

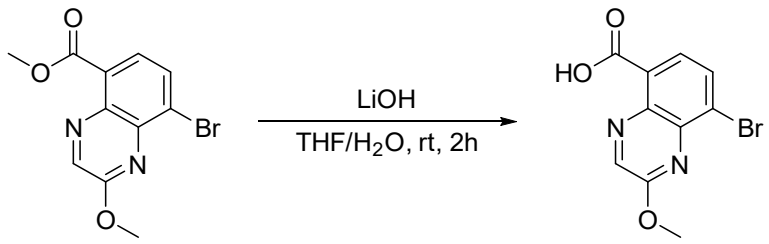
Síntesis del intermedio C128



C127 **C128**

A una solución agitada de 8-bromo-2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]quinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,48 g, 3,385 mmol, 1 equiv.) en metanol (15 ml) se le añadió MeONa (0,20 g, 3,724 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con PE/EA (4:1) para proporcionar 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (850 mg, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 297[M+H] $^+$.

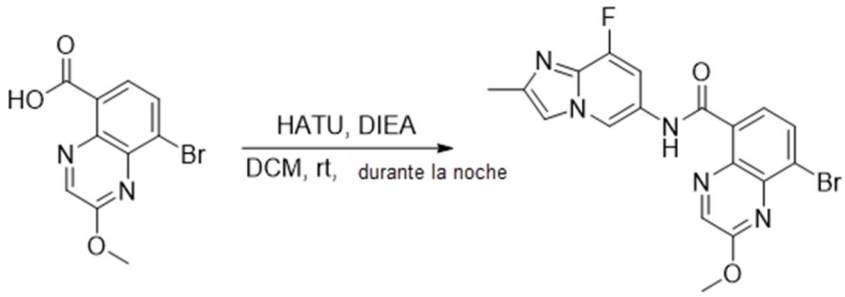
Síntesis del intermedio C129



C128 **C129**

A una solución agitada de 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (850 mg, 2,861 mmol, 1 equiv.) en THF (9 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió litiool (205,56 mg, 8,583 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (20 ml) y se acidificó a pH 3 con ácido cítrico. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar ácido 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (730 mg, 90 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283[M+H] $^+$.

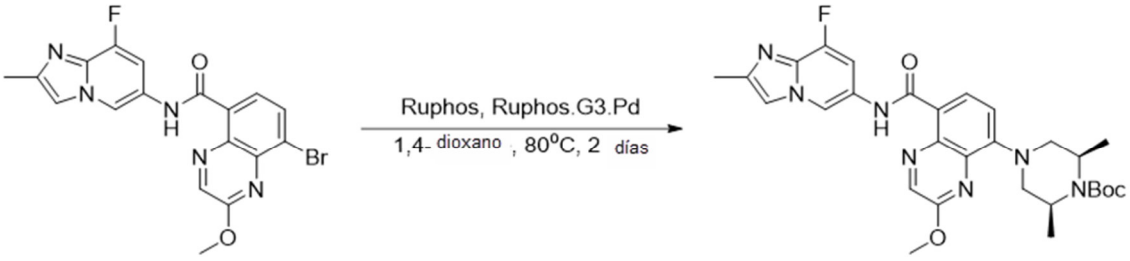
Síntesis del intermedio C130



C129 **C130**

A una mezcla agitada de ácido 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (730 mg, 2,579 mmol, 1 equiv.) y HATU (1176,65 mg, 3,095 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió DIEA (1499,84 mg, 11,606 mmol, 4,5 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (623,95 mg, 3,095 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (5 ml) y después se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó bajo luz infrarroja para proporcionar 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (940 mg, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 430[M-H] $^-$.

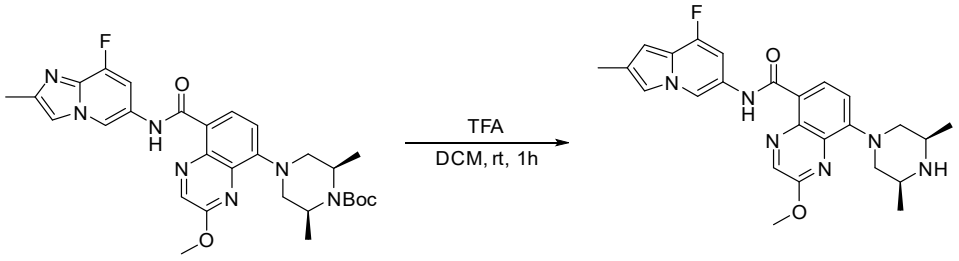
Síntesis del intermedio C131



C130 **C131**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (120 mg, 0,279 mmol, 1 equiv.), 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (71,73 mg, 0,335 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (272,63 mg, 0,837 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió Ruphos (13,02 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (23,33 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564[M-H] $^-$.

Síntesis del compuesto 209



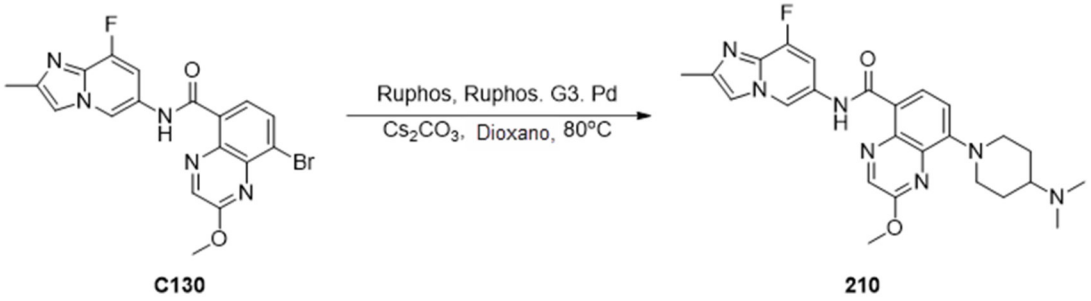
C131 **209**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,098 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar 8-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilindolizin-6-il)-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (23,9 mg, 35 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464[M+H] $^+$. **^{1}H**

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,52 – 9,38 (m, 2H), 8,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* = 13,2, 11,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 104: Síntesis del compuesto 210

Síntesis del compuesto 210

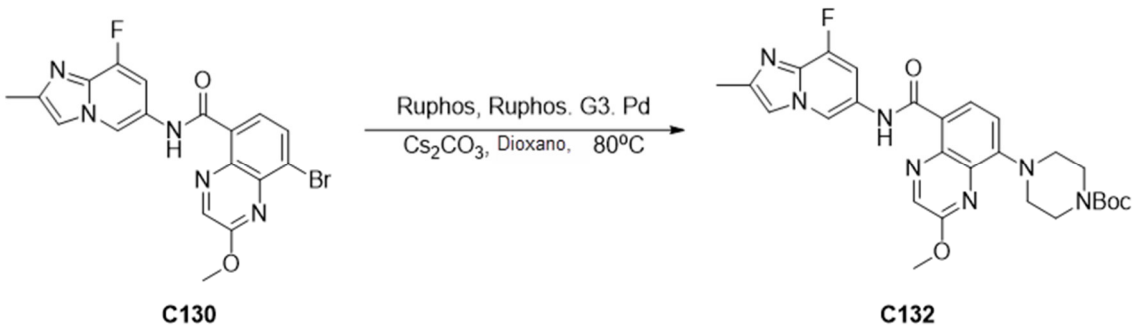


C130 **210**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), N,N-dimetilpiperidin-4-amina (35,76 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1), seguido de HPLC preparatoria (Condición 12, gradiente 1) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]- N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (22 mg, 16 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478[M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,44 (s, 1H), 2,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 105: Síntesis del compuesto 211

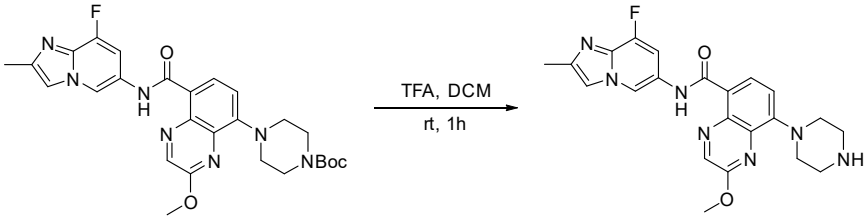
Síntesis del intermedio C132



C130 C132

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51,95 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 56 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534[M-H]$^-$.

Síntesis del compuesto 211



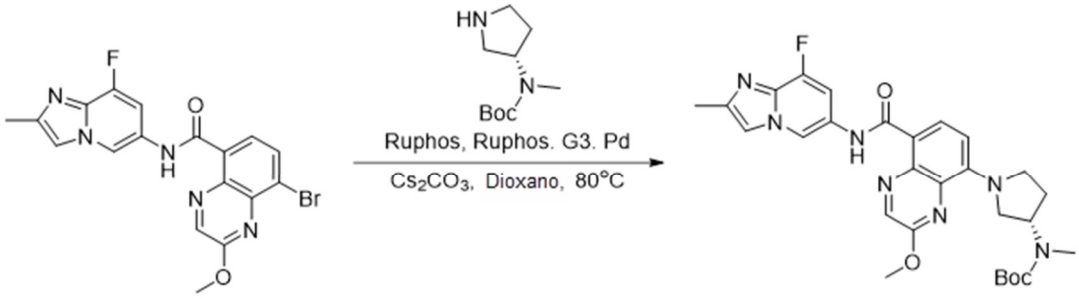
C132 211

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxi-8-(piperazin- 1-il)quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (28,3 mg, 46 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436[M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,03 –

8,81 (m, 3H), 8,29 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 4H), 3,43 – 3,38 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H).

Ejemplo 106: Síntesis del compuesto 212

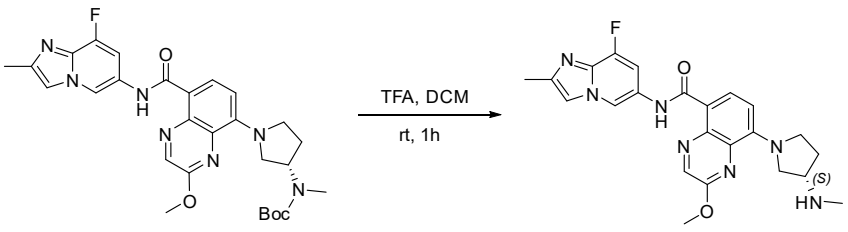
Síntesis del intermedio C133



C130 **C133**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), (S)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar (S)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (55 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550[M-H] $^-$.

Síntesis del compuesto 212

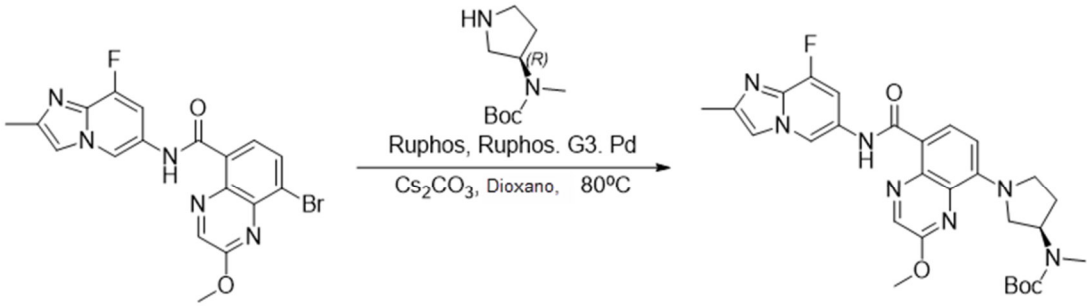


C133 **212**

A una solución agitada de (S)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (S)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2 -metoxi-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (10,4 mg, 20 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450[M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 3H), 8,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,26 (qd, *J* = 12,4, 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (tt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,82 (dt, *J* = 11,0, 7,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 4H), 2,21 (dq, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 107: Síntesis del compuesto 213

Síntesis del intermedio C134

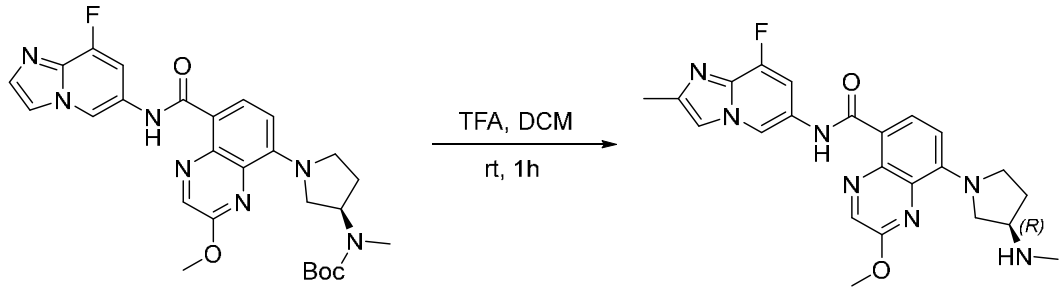


C130 **C134**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió RuPhos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar (R)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-

5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550[M-H]$^+$.

Síntesis del compuesto 213

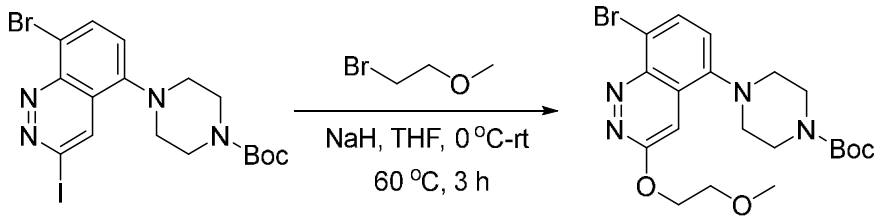


C134 **213**

A una solución agitada de (R)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxi-8-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (12,3 mg, 24 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450[M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 3H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (qd, *J* = 12,4, 5,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 4H), 2,21 (dq, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H).

Ejemplo 108: Síntesis del compuesto 199

Síntesis del intermedio C135

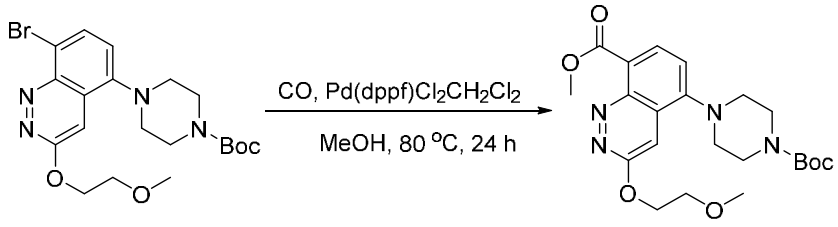


C135

A una solución agitada de 4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150,0 mg, 0,289 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml) se le añadió NaH (14 mg, 0,578 mmol, 2,0

equiv.) gota a gota a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota 1-bromo-2-metoxietano (59,8 mg, 0,433 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 65 ºC y se agitó durante 3 h más a 65 ºC. La mezcla resultante se inactivó con agua helada (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 4-(8-bromo-3-(2-metoxietoxi)cinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 48 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):467 $[M+H]^+$.

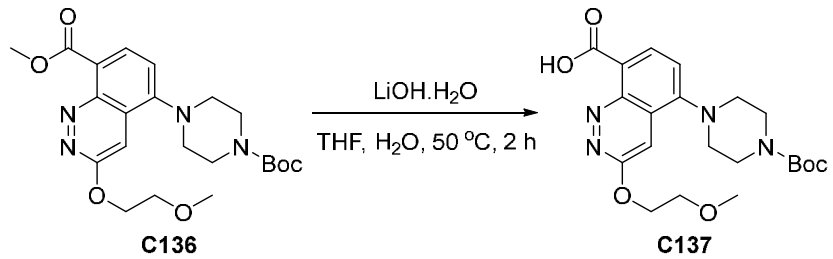
Síntesis del intermedio C136



C135 **C136**

A una solución de 4-[8-bromo-3-(2-metoxietoxi)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (65,0 mg, 0,139 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (20 ml) se le añadió Et_3N (42,2 mg, 0,417 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (10,2 mg, 0,014 mmol, 0,1equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para producir 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxietoxi)cinolina-8-carboxilato de metilo (55 mg, 89 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):447 $[M+H]^+$.

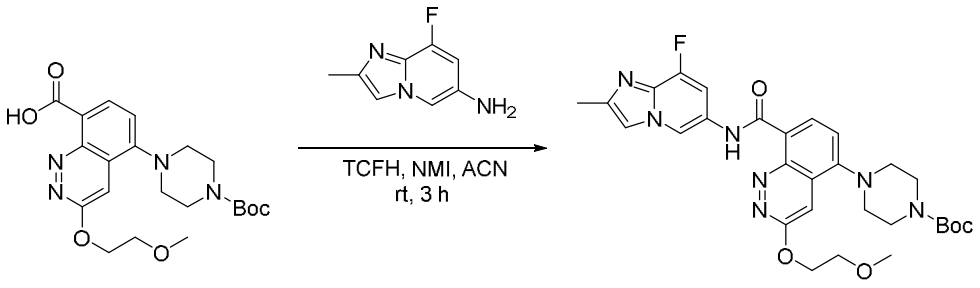
Síntesis del intermedio C137



C136 C137

A una mezcla agitada de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxietoxi)cinolin-8-carboxilato de metilo (55 mg, 0,123 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió hidrato de litiool (41,4 mg, 0,984 mmol, 8 equiv.) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 50 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (3 ml), se acidificó a pH 6 con HCl (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxietoxi)cinolin-8-carboxílico (65 mg, 98 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):433 [M+H] $^+$.

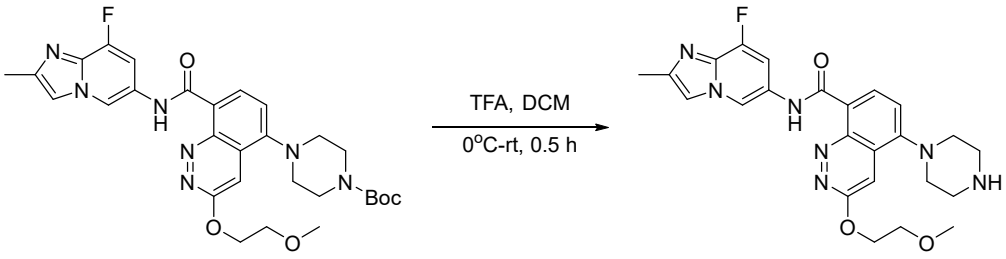
Síntesis del intermedio C138



C137 C138

A una mezcla agitada de ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-3-(2-metoxietoxi)cinolin-8-carboxílico (50,0 mg, 0,116 mmol, 1,0 equiv.) y 8-fluoro- 2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (22,9 mg, 0,139 mmol, 1,2 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió NMI (38,0 mg, 0,464 mmol, 4,0 equiv.) y TCFH (38,9 mg, 0,139 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-(2-metoxietoxi)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 45 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):580[M+H] $^+$.

Síntesis del compuesto 199

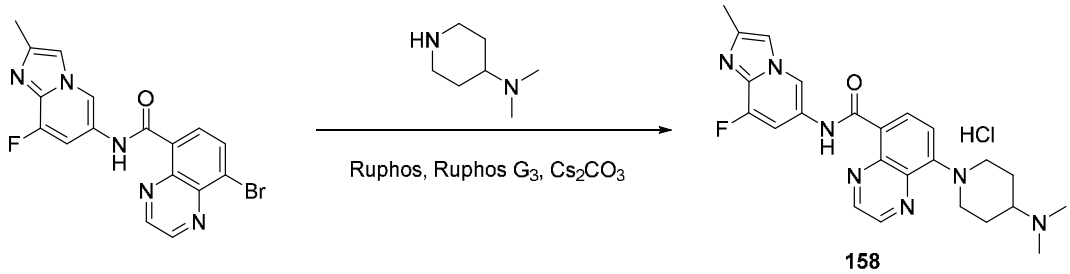


C138 **199**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-(2-metoxietoxi)cinolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 mg, 0,043 mmol, 1,0 equiv) en DCM (0,5 ml) se añadió TFA (0,05 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-(2-metoxietoxi)-5-(piperazin-1-il)cinolin-8-carboxamida (3 mg, 15 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):480 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,78-4,77 (m, 2H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,03-2,99 (m, 8H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 109: Síntesis del compuesto 158

Síntesis del compuesto 158



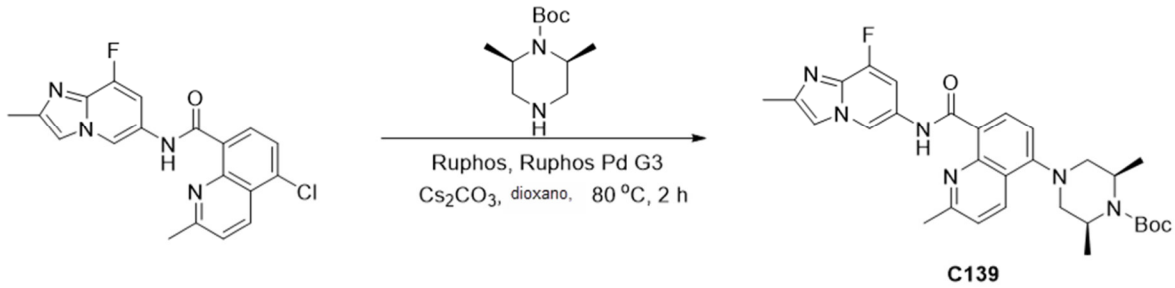
158

Una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (600 mg, 1,499 mmol, 1 equiv.), N,N- dimetilpiperidin-4-amina (288,34 mg, 2,248 mmol, 1,5 equiv.), RuPhos (34,98 mg, 0,075 mmol, 0,05 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (62,70 mg, 0,075 mmol, 0,05 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,47 g, 4,497 mmol, 3 equiv.) en DMA (6 ml) se agitó durante 2 h a 100°C en una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice y se eluyó con DCM:MeOH para dar un residuo.El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se precipitó con éter de petróleo (10 ml) para proporcionar 8-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalina-5-carboxamida; sal de cloruro de hidrógeno (130 mg, 22 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 448 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, Metanol-d4) δ 9,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 11,6, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,63 – 3,49 (m, 1H), 3,17 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,61 (s, 3H), 2,32 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 2H).

Ejemplo 110: Síntesis del compuesto 214

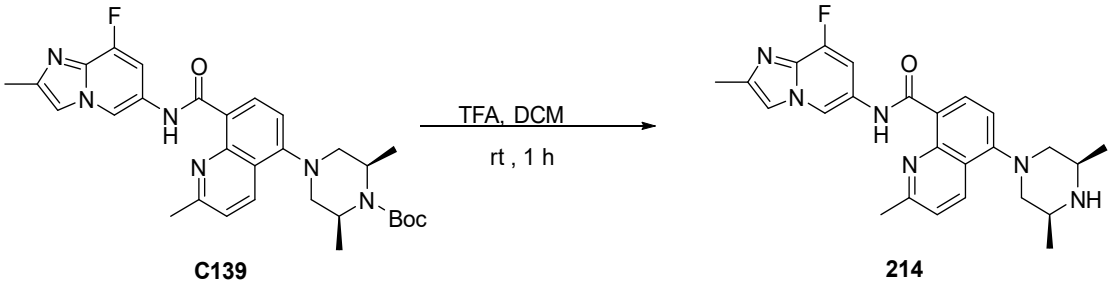
Síntesis del intermedio C139



C139

A una solución de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (120,0 mg, 0,325 mmol, 1,0 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (104,6 mg, 0,488 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (265,8 mg, 0,813 mmol, 2,5 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (27,2 mg, 0,033 mmol, 0,1 equiv.) y Ruphos (30,3 mg, 0,065 mmol, 0,2 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2- a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 547 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 214

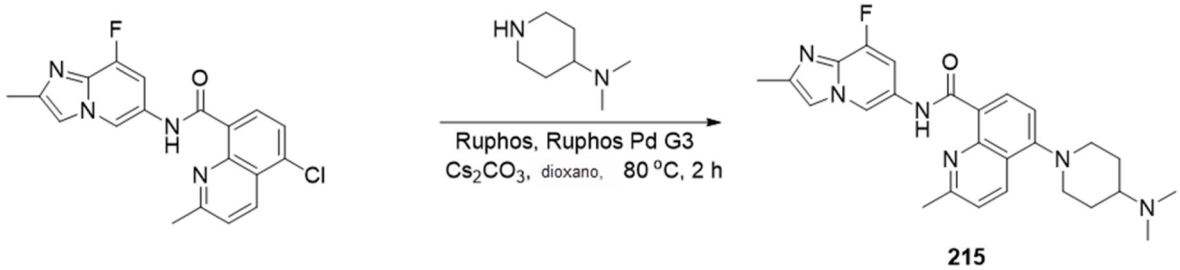


C139 **214**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5- il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80,0 mg, 0,146 mmol, 1,0 equiv) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 10, Gradiente 2) para proporcionar 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (13,0 mg, 20 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 447 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 111: Síntesis del compuesto 215

Síntesis del compuesto 215



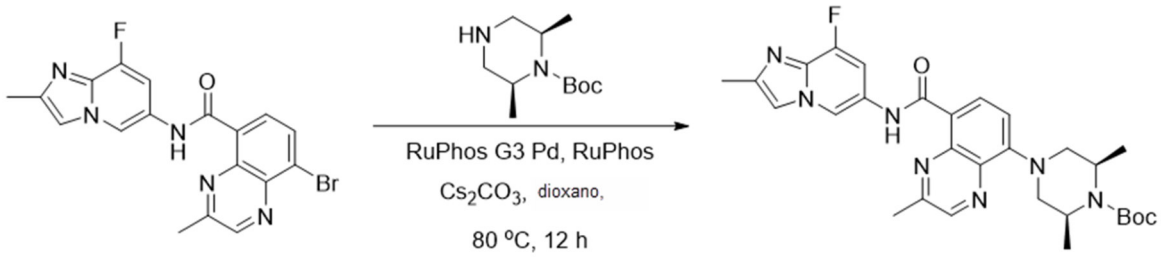
215

A una solución de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (120,0 mg, 0,325 mmol, 1,0 equiv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (62,5 mg, 0,488 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (265,8 mg, 0,813 mmol, 2,5 equiv) y Ruphos (30,3 mg, 0,065 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (54,43 mg, 0,065 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y

luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (5:1) para proporcionar 5-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (41 mg, 27,09 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 461 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 14,19 (s, 1H), 9,32 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,2, 1,7 Hz, 1H), 3,55 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,91-2,85 (m, 5H), 2,60-2,50 (m, 10H), 2,14 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H).

Ejemplo 112: Síntesis del compuesto 216

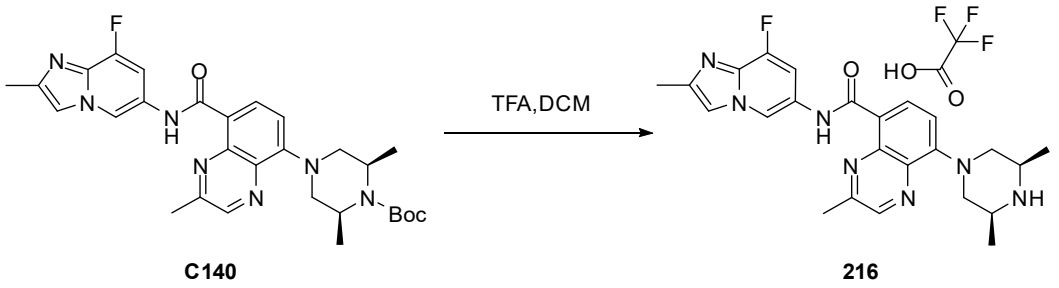
Síntesis del intermedio C140



C140

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida (40 mg, 0,097 mmol, 1 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (24,83 mg, 0,116 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (94,39 mg, 0,291 mmol, 3 equiv.), RuPhos (9,01 mg, 0,019 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,08 mg, 0,010 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 76 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 216

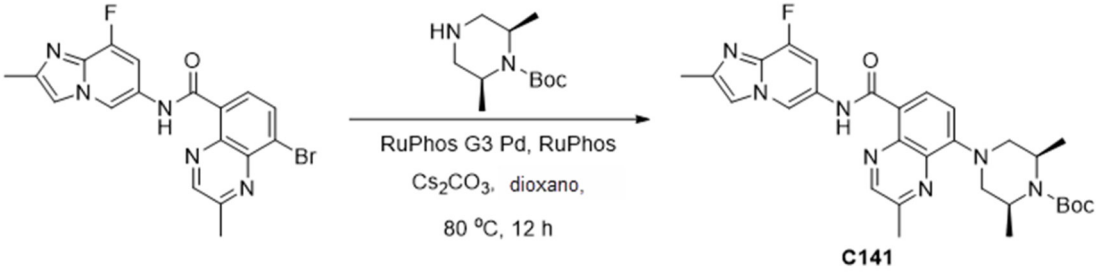


C140 **216**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,073 mmol, 1 equiv) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 5) para proporcionar 8-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metilquinoxalina-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (4,8 mg, 10 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, Metanol-d_4) δ 9,37 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,53 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 1,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 113: Síntesis del compuesto 217

Síntesis del intermedio C141

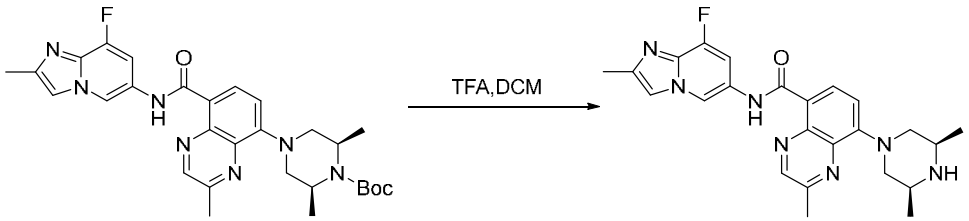


C141

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida (50 mg, 0,121 mmol, 1 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (31,04 mg, 0,145 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadió Cs_2CO_3 (117,98 mg, 0,363 mmol, 3 equiv.), RuPhos (11,27 mg, 0,024 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (10,10 mg, 0,012 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C en una atmósfera

de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 76 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 [M+H]

Síntesis del compuesto 217

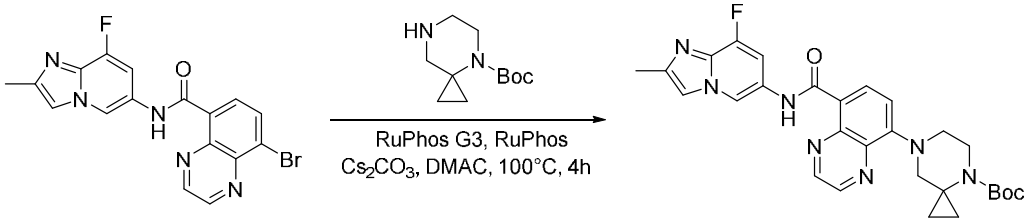


C141 **217**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 4) para proporcionar 8-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinoxalina-5-carboxamida (12,1 mg, 30 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 3,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 114: Síntesis del compuesto 218

Síntesis del intermedio C142

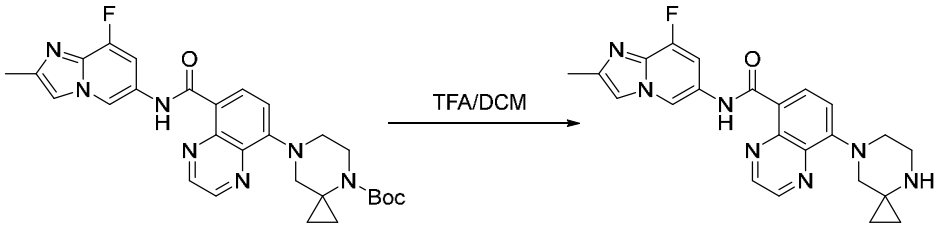


C142

A una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (120 mg, 0,300 mmol, 1 equiv.) y 4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-

butilo (76,39 mg, 0,360 mmol, 1,2 equiv.) en DMAC (2,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (293,08 mg, 0,900 mmol, 3 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,08 mg, 0,030 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 4 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/THF = 50 %) para proporcionar 7-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 532 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 218

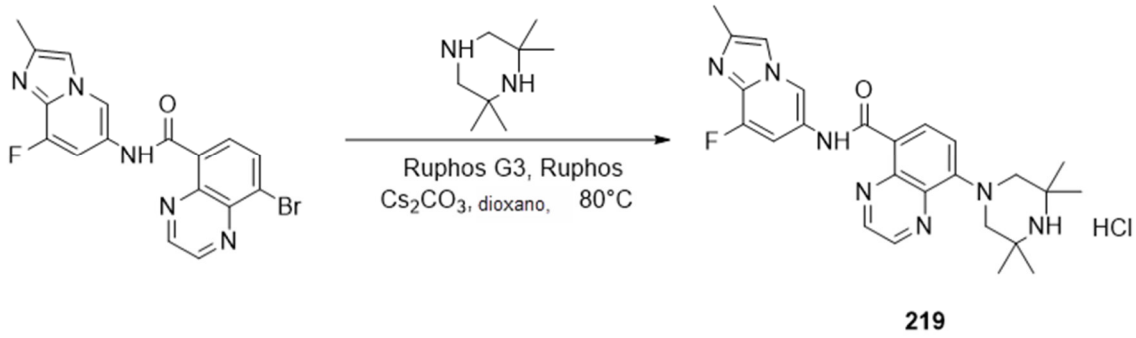


C142 **218**

Una mezcla de 7-[8-({8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,116 mmol, 1 equiv.), DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 13, Gradiente 1) para proporcionar 8-{4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (37,2 mg, 74 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 432 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 1H), 9,31 – 9,24 (m, 1H), 9.16 – 9,09 (m, 1H), 9,06 – 8,99 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,61-7,40 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,77 (s, 4H).

Ejemplo 115: Síntesis del compuesto 219

Síntesis del compuesto 219

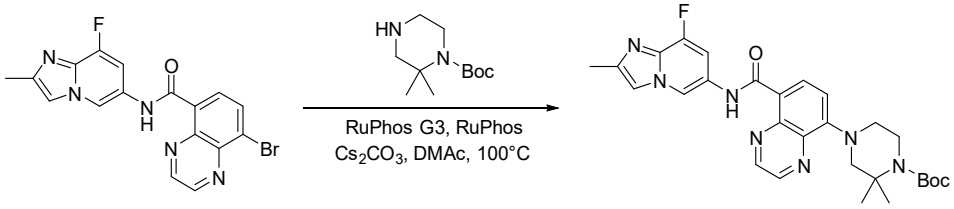


219

Una mezcla de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (80 mg, 0,200 mmol, 1 equiv.), 2,2,6,6-tetrametilpiperazina (42,65 mg, 0,300 mmol, 1,5 equiv.), RuPhos (4,66 mg, 0,010 mmol, 0,05 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (8,36 mg, 0,010 mmol, 0,05 equiv.) y Cs_2CO_3 (195,39 mg, 0,600 mmol, 3 equiv.) en DMA (3 ml) se agitó durante 2 h a 100 °C en una atmósfera de N_2, después se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 14, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-(3,3,5,5-tetrametilpiperazin-1-il)quinoxalina-5-carboxamida (5 mg, 99 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 462 $[M+H]^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,53 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,55 (s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,55 (s, 12H).

Ejemplo 116: Síntesis del compuesto 220

Síntesis del intermedio C143

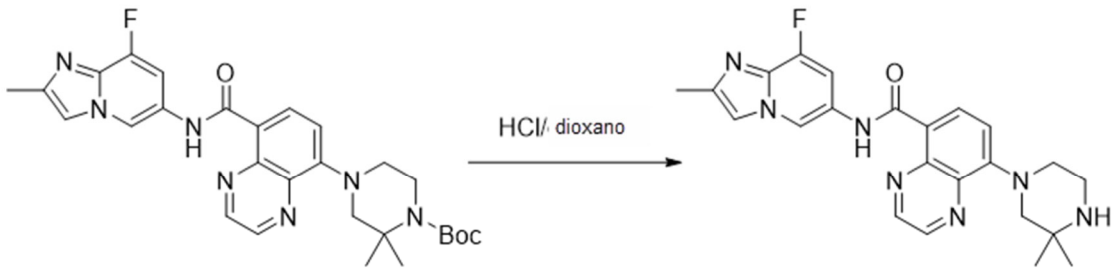


C143

A una solución de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (90 mg, 0,225 mmol, 1 equiv) y 4,7-diazaspiro[2.5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (76,39 mg, 0,360 mmol, 1,2 equiv.) en DMAC (3 ml) se agregó Cs_2CO_3 (219,81 mg, 0,675 mmol, 3 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (18,81 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 4 h a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/THF = 50 %) para proporcionar 7-[8-({8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-4,7-diazaspiro[2,5]octano-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534 [M+H] $^+$.

Síntesis del compuesto 220

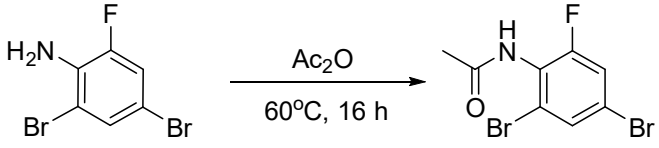


C143 **220**

Una mezcla de 4-[8-({8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg , 0,077 mmol, 1 equiv.), DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 1 h a 25 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 14, gradiente 2) para proporcionar 8-(3,3-dimetilpiperazin-1-il)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (20 mg, 60 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 434 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 9,31-9,25 (m, 1H), 9,14 – 9,08 (m, 1H), 9,05 – 8,99 (m, 1H), 8,51 (, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,38-3,30(m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,93 (s, 1H), 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 117: Síntesis del compuesto 221

Síntesis del intermedio C144

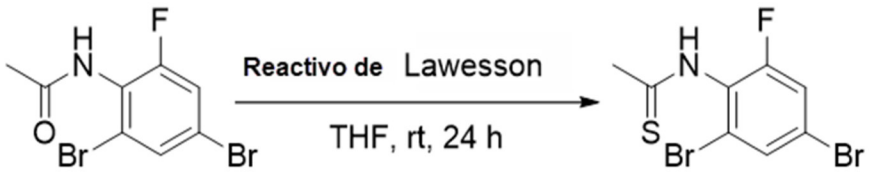


C144

Una mezcla de 2,4-dibromo-6-fluoroanilina (2,6 g, 9,669 mmol, 1 equiv.) en anhídrido acético (26 ml) se agitó durante 16 h a 60 °C. Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 30 ml). El sólido se disolvió en DCM (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar N-(2,4-

dibromo-6-fluorofenil)acetamida (1,88 g, 63 %) en forma de un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):310 $[M+H]^+$.

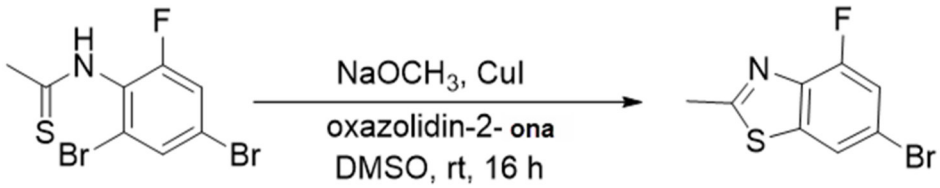
Síntesis del intermedio C145



C144 **C145**

A una mezcla agitada de N-(2,4-dibromo-6-fluorofenil)acetamida (1,8 g, 5,789 mmol, 1,0 equiv.) en THF (36 ml) se le añadió bis(4-metoxifenil)-1,3,2λ^5,4λ^5-ditiadifosfetano-2,4-ditiona (2,81 g, 6,947 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 24 h y luego se diluyó con agua (50 ml). Se formó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 20 ml). El sólido se disolvió en DCM (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-(2,4-dibromo-6-fluorofenil)etanotioamida (1,7 g, 90 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):326 $[M+H]^+$.

Síntesis del intermedio C146

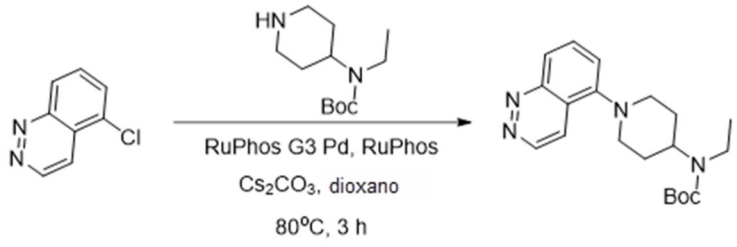


C145 **C146**

A una solución agitada de N-(2,4-dibromo-6-fluorofenil)etanotioamida (1,4 g, 4,281 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (18 ml) se le añadió NaOMe (0,69 g, 12,843 mmol, 3 equiv.), 1,3-oxazolidin-2-ona (0,07 g, 0,856 mmol, 0,2 equiv.) y CuI (0,08 g, 0,428 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/DCM (1:1) para proporcionar 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol (350 mg, 33 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):246 [M+H] $^+$.

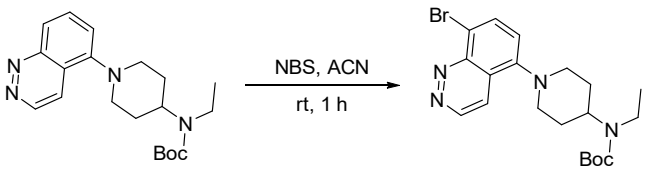
Síntesis del intermedio C147



C146 **C147**

A una mezcla agitada de 5-clorocinolina (350,0 mg, 2,126 mmol, 1,0 equiv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (582,7 mg, 2,551 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (7 ml) se añadió Cs_2CO_3 (2,08 g, 6,378 mmol, 3 equiv.), RuPhos (198,5 mg, 0,425 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (177,9 mg, 0,213 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 66 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):357 [M+H] $^+$.

Síntesis del intermedio C148

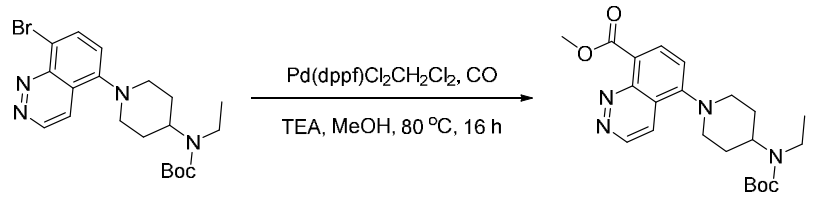


C147 **C148**

A una solución agitada de N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (500,0 mg, 1,403 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió NBS (249,6 mg, 1,403 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (600 mg, 98 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):435 $[M+H]^+$.

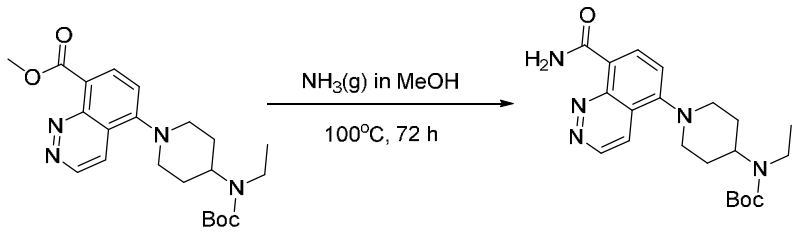
Síntesis del intermedio C149



C148 **C149**

A una solución de N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (600 mg, 1,378 mmol, 1 equiv.) en metanol (25 ml) se le añadió TEA (418,4 mg, 4,134 mmol, 3 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (112,3 mg, 0,138 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 2 min, luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para producir 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (500 mg, 88 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):415 $[M+H]^+$.

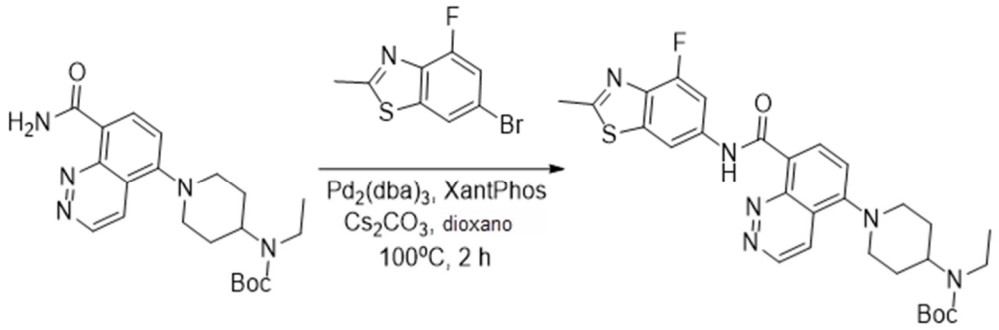
Síntesis del intermedio C150



C149 **C150**

Una mezcla de 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (500 mg, 1,206 mmol, 1 equiv.) y NH_3 (g) en metanol (40 ml) se agitó durante 72 h a 100 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar N-[1-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (400 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):400 $[M+H]^+$.

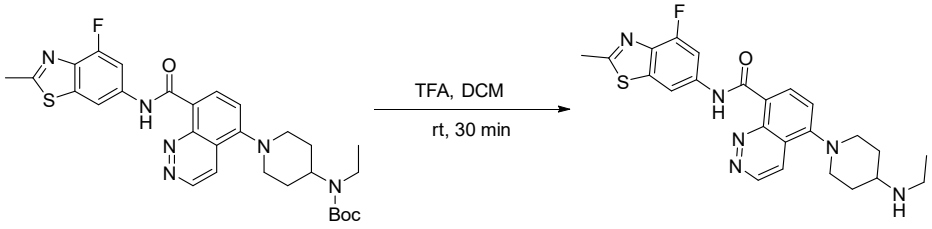
Síntesis del intermedio C151



C150 **C151**

A una mezcla agitada de N-[1-(8-carbamoilcinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-etilcarbamato de terc-butilo (170 mg, 0,426 mmol, 1 equiv.) y 6-bromo-4-fluoro -2-metil-1,3-benzotiazol (104,7 mg, 0,426 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (4,25 ml) se añadió Cs_2CO_3 (415,9 mg, 1,278 mmol, 3 equiv.), XantPhos (49,3 mg, 0,085 mmol , 0,2 equiv.), y $Pd_2(dba)_3$ (39,0 mg, 0,043 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-etil-N-(1-{8-[(4-fluoro-2-metil-1,3)-benzotiazol-6-il)carbamoil]cinolin-5-il}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (180 mg, 75 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):565 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 221



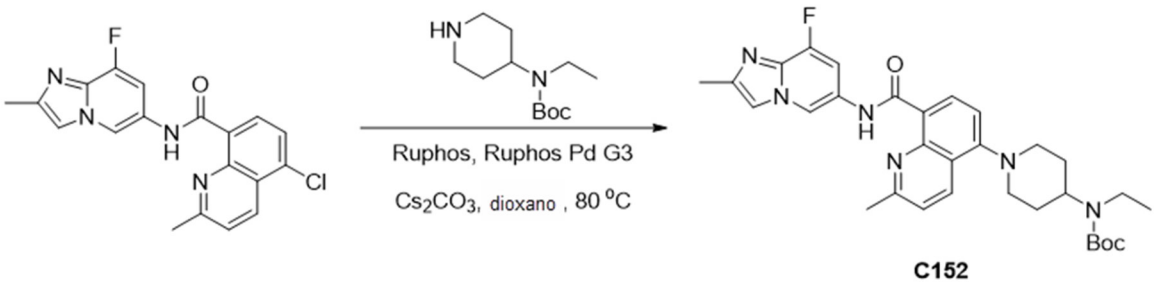
C151 **221**

A una solución agitada de N-etil-N-(1-{8-[(4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)carbamoil]cinolin-5-il}piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,177 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (2,5 ml) se

añadió TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 4) para proporcionar 5-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-(4-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol-6)-il)cinolin-8-carboxamida (35,3 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):465 [M+H] $^+$. **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37-8,27 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,69-2,65 (m, 3H), 2,03 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,64 (q, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 118: Síntesis del compuesto 228

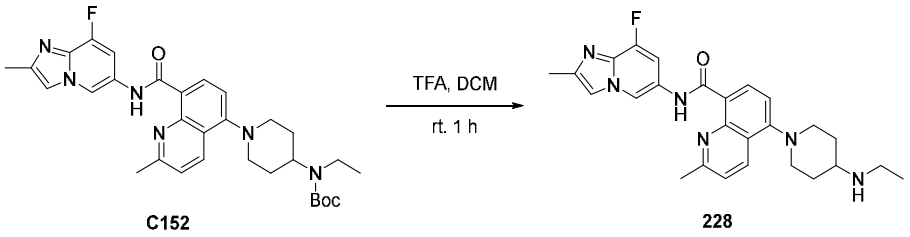
Síntesis del intermedio C152



C152

A una solución de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (130,0 mg, 0,352 mmol, 1,0 equiv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (96,5 mg, 0,422 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (4 ml) se añadió Cs_2CO_3 (288,0 mg, 0,880 mmol, 2,5 equiv.) y Ruphos (32,9 mg, 0,070 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (29,4 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (30:1) para proporcionar N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (130 mg, 52 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 561 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 228

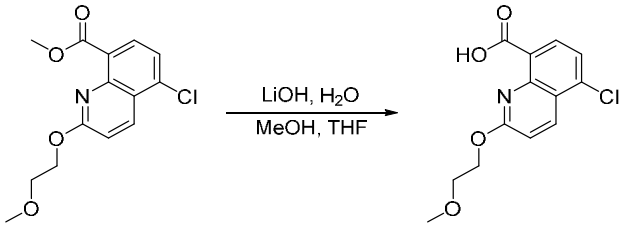


C152 228

A una solución agitada de N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metilquinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (90,0 mg, 0,161 mmol, 1,0 equiv) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 15, Gradiente 1) para proporcionar 5-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-2-metilquinolin-8-carboxamida (28,8 mg, 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 461 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,78 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 2H), 3,41 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,95-2,85 (m, 5H), 2,67-2,60 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 119: Síntesis del compuesto 232

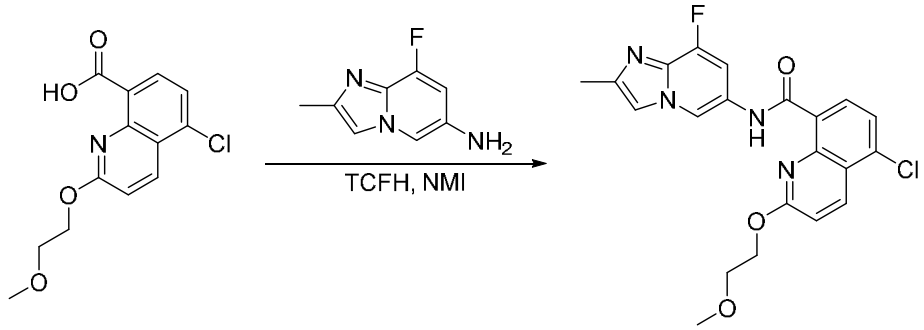
Síntesis del intermedio C153



C153

Una solución de 5-cloro-2-(2-metoxietoxi)quinolina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,338 mmol, 1 equiv.) y LiOH (40,49 mg, 1,690 mmol, 5 equiv.) en THF (2 ml), H_2O (2 ml) y MeOH (0,2 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3 con HCl (ac.). Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 10 ml). Esto dio como resultado ácido 5-cloro-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxílico (70 mg, 73 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):282 [M+H] $^+$

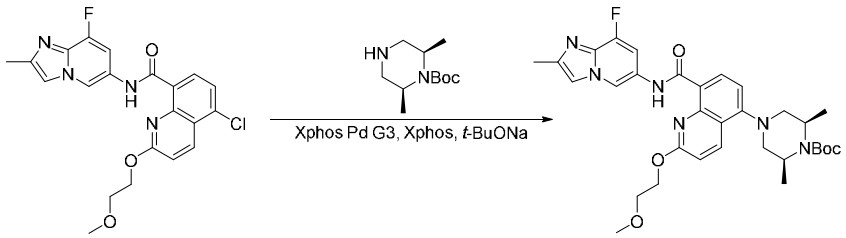
Síntesis de intermedio C154



C153 C154

A una solución agitada de ácido 5-cloro-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxílico (100 mg, 0,355 mmol, 1 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (70 mg, 0,426 mmol, 1,2 equiv.) en CH_3CN (5 ml) se añadieron NMI (116 mg, 1,420 mmol, 4 equiv.) y TCFH (129 mg, 0,461 mmol, 1,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 h más a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con CH_3CN (3 x 10 ml) para proporcionar 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (100 mg, 65 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 429 [M+H]

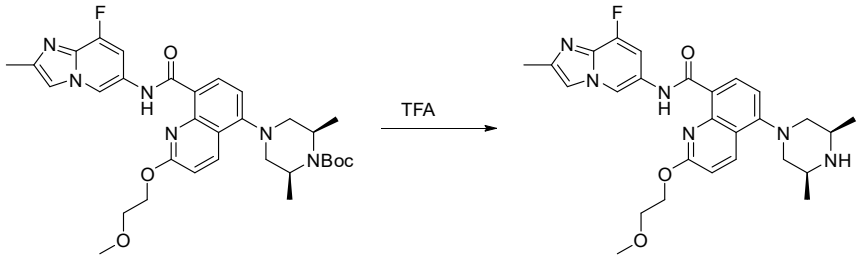
Síntesis del intermedio C155



C154 C155

A una solución agitada de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (100 mg, 0,233 mmol, 1 equiv.), *t*-BuONa (67 mg, 0,699 mmol, 3 equiv.) y (cis)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,280 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron XPhos Pd G3 (20 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y XPhos (22 mg, 0,047 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:4) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 42 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 607 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 232

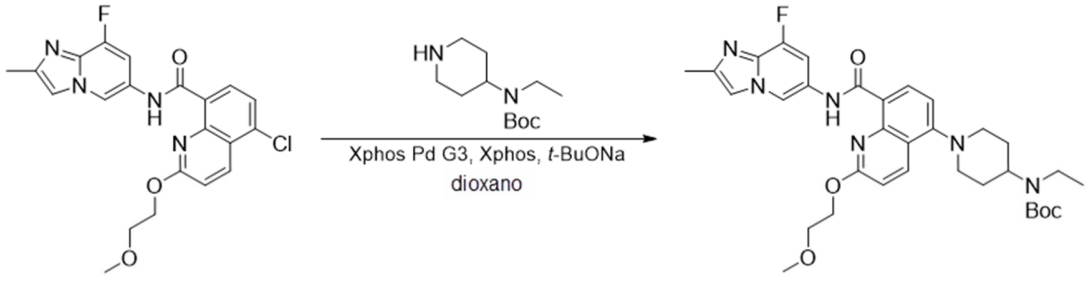


C155 **232**

Una solución de (cis)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,132 mmol, 1 equiv.) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con NH_3 7M (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (8 mg, 11 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 507 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,91 (s, 1H), 9,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,26 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,68 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 11,2 Hz, 6H), 3,14 (s, 2H), 2,39 (d, J = 17,7 Hz, 5H), 1,04 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 120: Síntesis del compuesto 233

Síntesis del intermedio C156

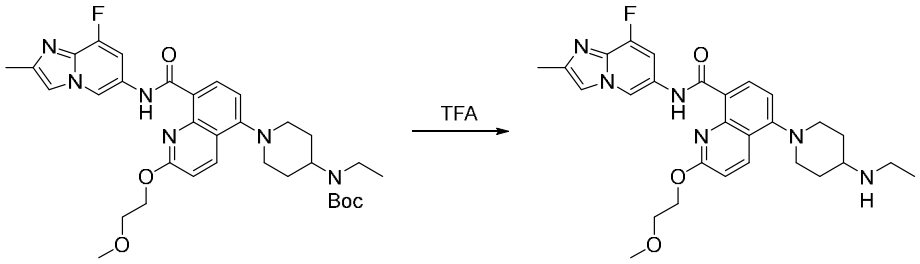


C154 **C156**

A una solución agitada de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (100 mg, 0,233 mmol, 1 equiv.), 2-metilpropan-2-olato de

sodio (67 mg, 0,699 mmol, 3 equiv.) y N-etil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (64 mg, 0,280 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron XPhos Pd G3 (20 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y XPhos (22 mg, 0,047 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:4) para proporcionar N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2]-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (100 mg, 69 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 621 [M+H] $^+$

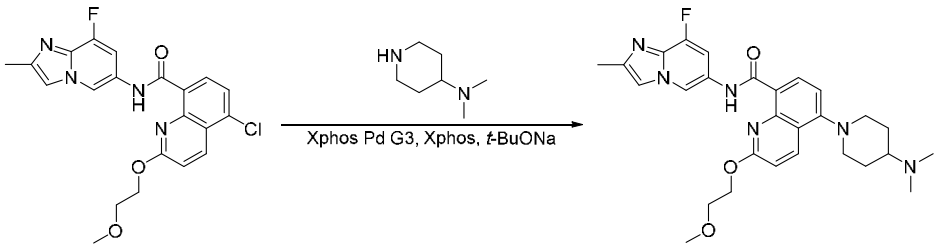
Síntesis del compuesto 233



C156 **233**

Una solución de N-etil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,129 mmol, 1 equiv.) en TFA (5 ml) y DCM (5 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con NH_3 7M (g) en metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 3, Gradiente 2) para proporcionar 5-[4-(etilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (9 mg, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 521 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1H), 9,22-9,16 (m, 1H), 8,41 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,31-7,13 (m, 3H), 4,68 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 4,8 Hz, 6H) 2,87 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 2,68 (q, J = 7,7, 7,1 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,02 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 121: Síntesis del compuesto 229

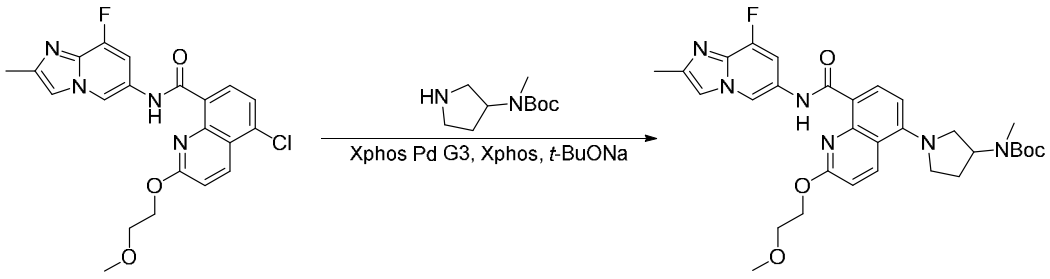


C154 229

A una solución agitada de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (100 mg, 0,233 mmol, 1 equiv.), 2-metilpropan-2-olato de sodio (67 mg, 0,699 mmol, 3 equiv.) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (36 mg, 0,280 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron XPhos Pd G3 (194 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y XPhos (22 mg, 0,047 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 4, Gradiente 1) para proporcionar ácido bis(2,2-difluoropropanoico); 5-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8- carboxamida (16 mg, 9 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 521 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,7, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,72 - 4,63 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 4H), 2,96 -2,82 (m, 8H), 2,48 -2,42 (m, 3H), 2,17 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,98 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H).

Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 226

Síntesis del intermedio C157

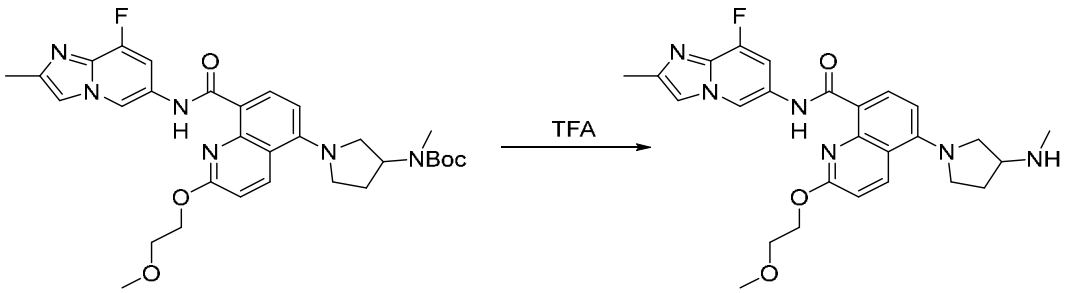


C154 C157

A una solución agitada de 5-cloro-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)quinolin-8-carboxamida (100 mg, 0,233 mmol, 1 equiv.), 2-metilpropan-2-olato de

sodio (67 mg, 0,699 mmol, 3 equiv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (56 mg, 0,280 mmol, 1,2 equiv) en dioxano (5 ml) se añadieron XPhos Pd G3 (20 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y XPhos (22 mg, 0,047 mmol, 0,2 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:4) para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina)-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (90 mg, 65 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 593 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 226

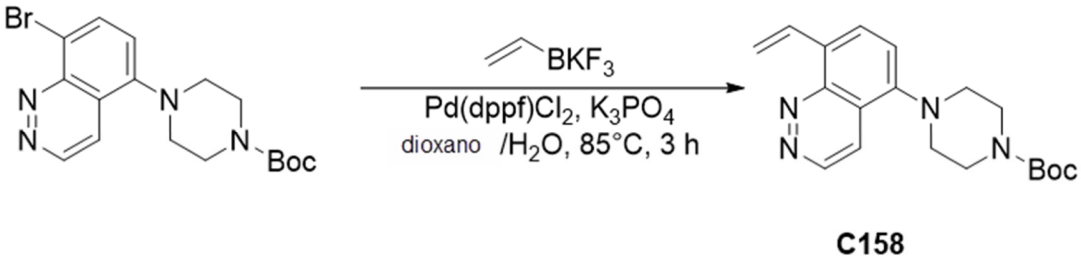


C157 **226**

Una solución de N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-(2-metoxietoxi)quinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (80 mg, 0,135 mmol, 1 equiv.) en TFA (5 mL) y DCM (5 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se basificó a pH 8 con NH_3 7M (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 3, Gradiente 2) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-(2-metoxietoxi)-5-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinolin-8-carboxamida (10 mg, 15 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 493 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,68 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,25 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (d, J = 6,1 Hz, 8H), 3,54 (s, 3H), 2,34 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 2,10 (s, 1H), 1,90 (s, 1H).

Ejemplo 123: Síntesis del compuesto 230

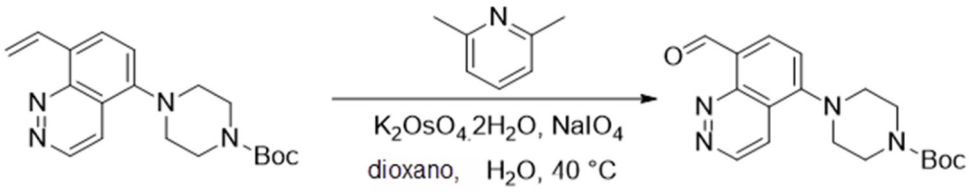
Síntesis del intermedio C158



C158

A una solución de 4-(8-bromocinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,76 mmol, 1,0 equiv.) y eteniltrifluoropotasio-lambda5-borano (122,6 mg, 0,91 mmol, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml), se añadieron K_3PO_4 (485,7 mg, 2,29 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (55,8 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 3 h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2:1) para proporcionar 4-(8-etenilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (152 mg, 58 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$

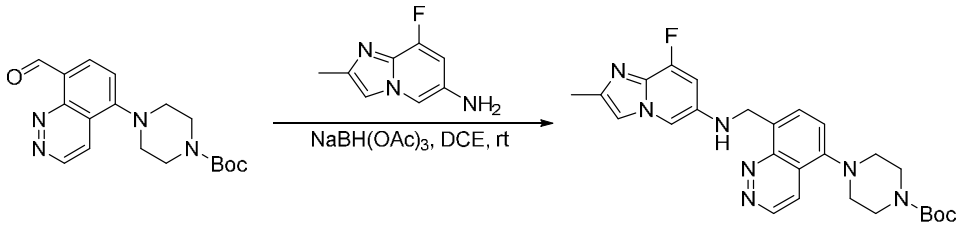
Síntesis del intermedio C159



C158 **C159**

A una mezcla agitada de 4-(8-etenilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (152 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) y lutidina (95,6 mg, 0,89 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (3,7 ml) y H_2O (1,5 ml) se añadieron $NaIO_4$ (382,0 mg, 1,78 mmol, 4,0 equiv.) y $K_2OsO_4.2H_2O$ (16,4 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 40 ºC. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para proporcionar 4-(8-formilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 58 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 343 $[M+H]^+$

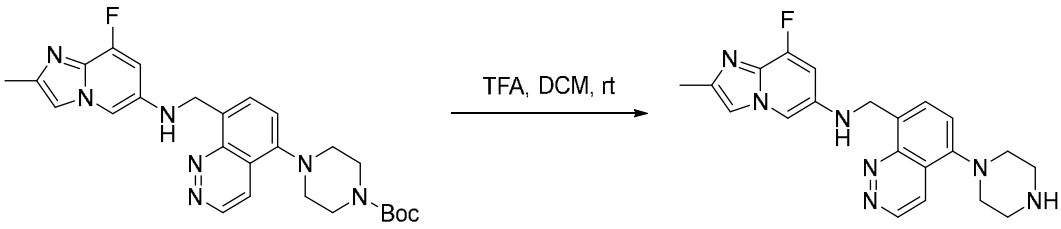
Síntesis del intermedio C160



C159 **C160**

A una mezcla agitada de 4-(8-formilcinolin-5-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-amina (47,2 mg, 0,28 mmol, 1,1 equiv.) en DCE (1 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (110,1 mg, 0,52 mmol, 2 equiv.) en porciones a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron en Na2SO4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (30:1) para proporcionar 4-{8-[({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}amino)metil]cinolin-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 47 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 492 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 230



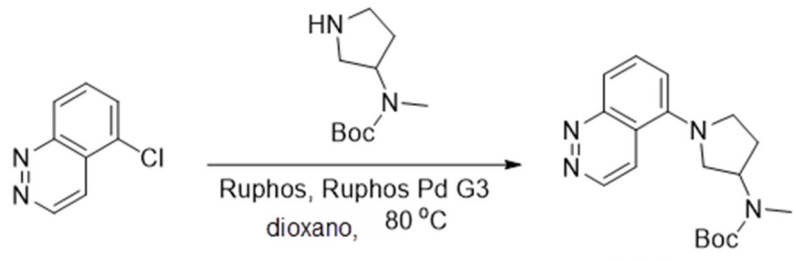
C160 **230**

A una solución agitada de 4-{8-[({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}amino)metil]cinolin-5-il}piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 0,124 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,6 ml) se añadió TFA (0,2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 5) para proporcionar 8-fluoro-2-metil-N-{[5-(piperazin-1-il)cinolin-8-il]metil}imidazo[1,2-a]piridin-6-amina (22 mg, 43 %) como un sólido.

LCMS (ES, m/z): 392 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 13,1, 1,8 Hz, 1H), 6,12 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 8H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 124: Síntesis del compuesto 231

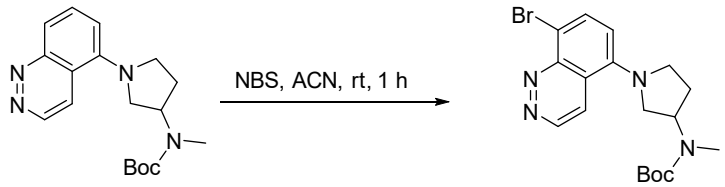
Síntesis del intermedio C161



C161

A una solución de 5-clorocinolina (300,0 mg, 1,823 mmol, 1,0 equiv.) y N-metil-N-(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (438,0 mg, 2,188 mmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (1489,2 mg, 4,558 mmol, 2,5 equiv.) y Ruphos (170,1 mg, 0,365 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (152,4 mg, 0,182 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar N-[1-(cinolin-5-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (320 mg, 45 %) como sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 329 [M+H] $^+$

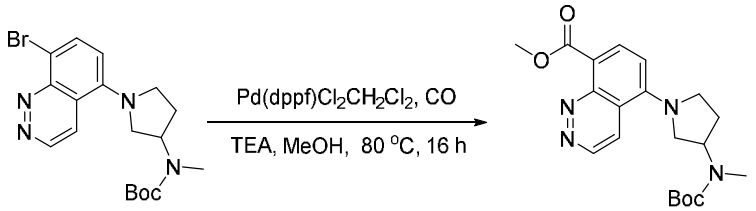
Síntesis del intermedio C162



C161 **C162**

En un vial de 40 ml se añadieron N-[1-(cinolin-5-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (320,0 mg, 0,974 mmol, 1,0 equiv.), ACN (10 ml) y NBS (173,4 mg, 0,974 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura

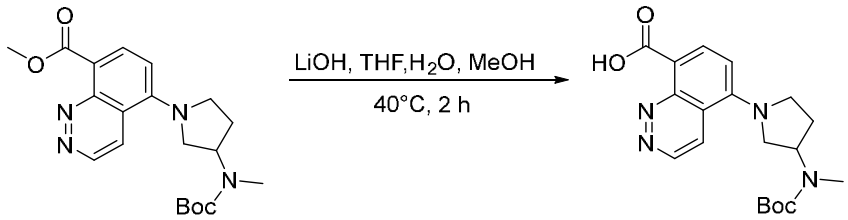
ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua desionizada (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:2) para proporcionar N-[1-(8-bromocinolin-5-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (380 mg, 86 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 407 [M+H] $^+$*Síntesis del intermedio C163*



C162 **C163**

A una solución de N-[1-(8-bromocinolin-5-il)pirrolidin-3-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (320,0 mg, 0,786 mmol, 1,0 equiv.) en 20 ml de MeOH se añadió Pd(dppf)Cl_2 (64,0 mg, 0,079 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 min y luego se presurizó a 2 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (20:1) para proporcionar 5-{3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il}cinolina-8-carboxilato de metilo (290 mg, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 387 [M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C164

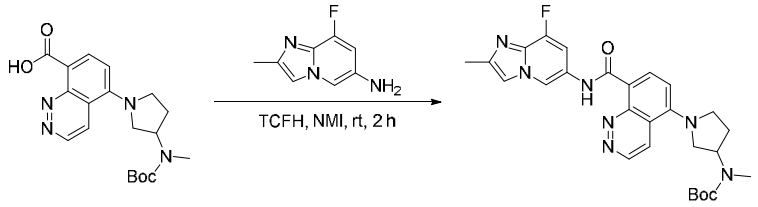


C163 **C164**

En un vial de 40 ml se añadieron 5-{3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il}cinolin-8-carboxilato de metilo (290,0 mg, 0,750 mmol, 1,0 equiv.), tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml), agua (3 ml) y LiOH (179,7 mg, 7,500 mmol, 10,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 40 ºC. La mezcla resultante se

diluyó con agua desionizada (30 ml). La mezcla se acidificó a pH 6 con HCl (ac.). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. Esto dio como resultado ácido 5-{3-[(terc-butoxicarbonil) (metil)amino]pirrolidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (260 mg, 86 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 373 $[M+H]^+$

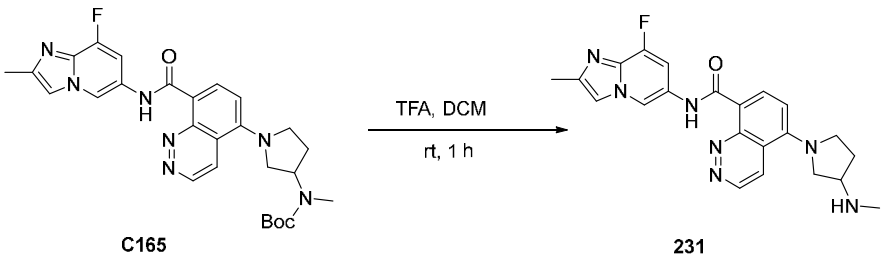
Síntesis del intermedio C165



C164 C165

A una solución agitada de ácido 5-{3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]pirrolidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (200,0 mg, 0,537 mmol, 1,0 equiv.), NMI (176,3 mg, 2,148 mmol, 4,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (97,5 mg, 0,591 mmol, 1,1 equiv.) en ACN (6 ml) se añadió TCFH (195,8 mg, 0,698 mmol, 1,3 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (20:1) para proporcionar N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina)-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (260 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 520 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 231

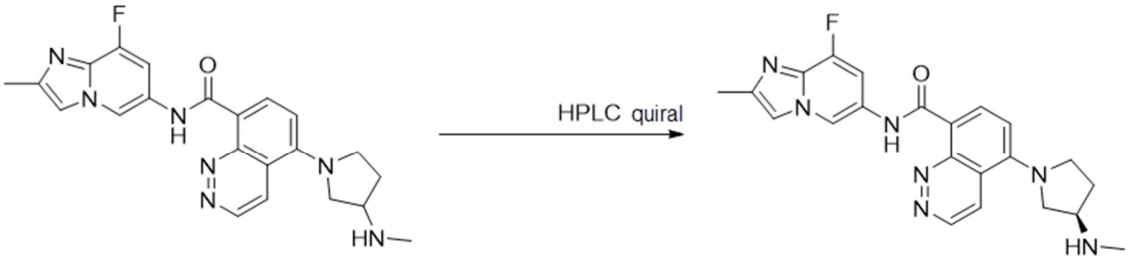


C165 231

En un vial de 40 ml se añadió N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]pirrolidin-3-il}-N-metilcarbamato de terc-butilo (200,0 mg, 0,385 mmol, 1,0 equiv.), DCM (2 ml) y TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 10, Gradiente 2) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-5-[3-(metilamino) pirrolidin-1-il]cinolin-8-carboxamida (43 mg, 26 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,69 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 125: Síntesis del compuesto 235 y 236

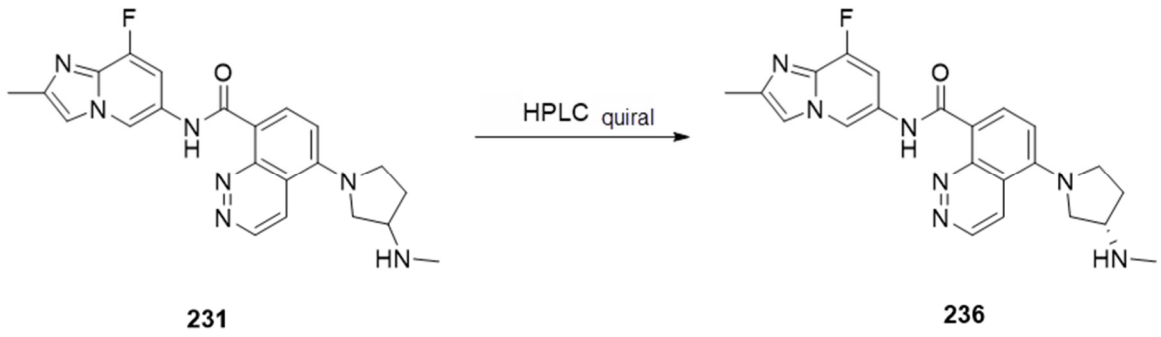
Síntesis del compuesto 235



231 **235**

El compuesto 228 se separó mediante HPLC quiral preparatoria (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolin-8-carboxamida (10 mg, 28%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$ tiempo de retención: 4,371 **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,69 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H).

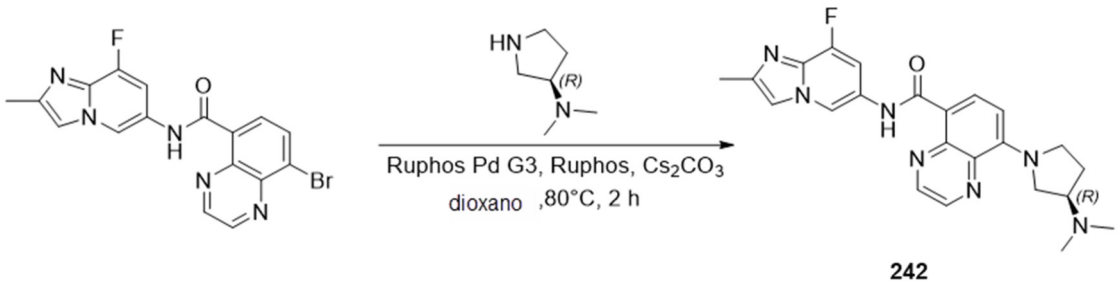
Síntesis del compuesto 236



231 **236**

El compuesto 228 se separó mediante HPLC quiral preparatoria (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolin-8-carboxamida (10 mg, 28 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H] $^+$ tiempo de retención: 4,998 **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,69 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 126: Síntesis del compuesto 242



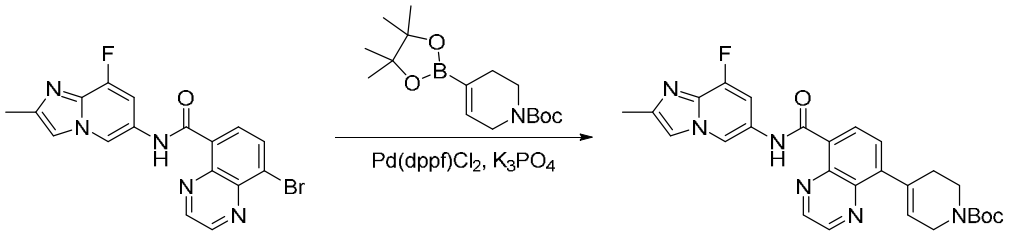
242

A una solución de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (60 mg, 0,150 mmol, 1,0 equiv.) y (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (25,6 mg, 0,225 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (98,0 mg, 0,300 mmol, 2 equiv.) y Ruphos (13,9 mg, 0,030 mmol, 0,2 equiv.), RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,0 mg, 0,030 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de nitrógeno y luego se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 10, Gradiente 2) para proporcionar 8-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (23,4 mg, 35 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 434 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,92 -7,85 (m, 1H), 7,42 (dd, *J* = 12,6, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,06-3,84 (m, 3H), 3,74-3,62 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,20 (m, 7H), 1,83 (p, *J* = 11,1, 10,5 Hz, 1H).

Ejemplo 127: Síntesis del compuesto 240

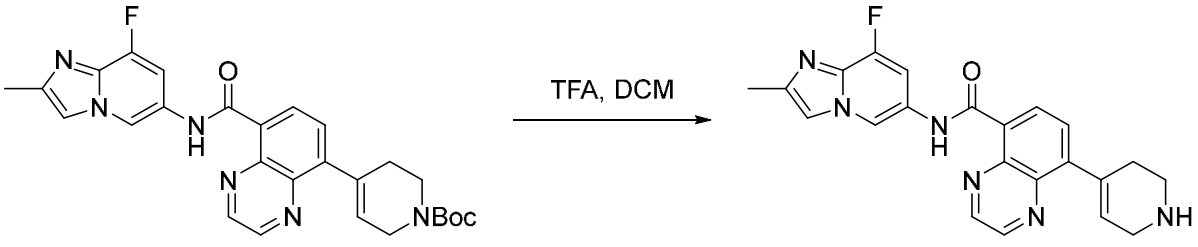
Síntesis del intermedio C166



C166

A una solución agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (150 mg, 0,375 mmol, 1 equiv.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (128 mg, 0,413 mmol, 1,1 equiv.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,6 ml) se añadieron K_3PO_4 (239 mg, 1,125 mmol, 3 equiv.) y Pd(dppf)Cl_2 (27 mg, 0,038 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (0:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 53 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):503 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 240

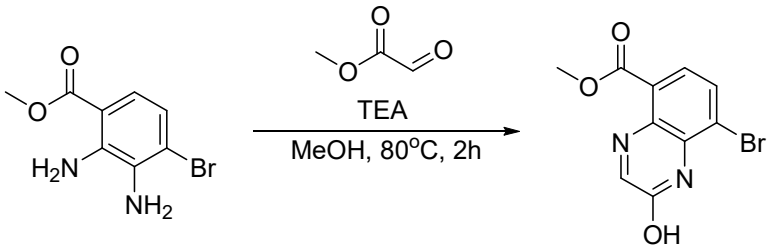


C166 **240**

Una solución de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,199 mmol, 1 equiv.) y ácido trifluoroacético (2 ml) en DCM (3 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida inversa (Condición 3, Gradiente 3) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)quinoxalin-5-carboxamida (21 mg, 26 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 402[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d6) δ 11,90 (s, 1H), 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,13 (q, J = 1,9 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,46 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 128: Síntesis del compuesto 223

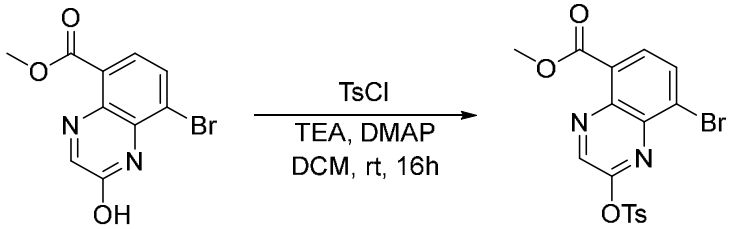
Síntesis del intermedio C168



C167 **C168**

A una solución agitada de 2,3-diamino-4-bromobenzoato de metilo (10 g, 40,804 mmol, 1 equiv.), TEA (4,95 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) en EtOH (40 ml) se le añadió 2-oxoacetato de metilo (4,31 g, 48,965 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante ultrarrápida en fase inversa (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar 8-bromo-2-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 13 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283[M+H] $^+$

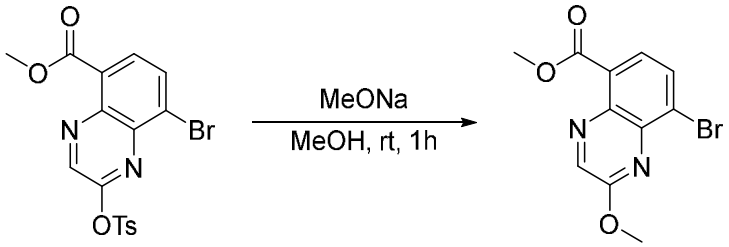
Síntesis del intermedio C169



C168 **C169**

A una mezcla agitada de 8-bromo-2-hidroxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,299 mmol, 1 equiv.) y TEA (0,80 g, 7,949 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió DMAP (0,13 g, 1,060 mmol, 0,2 equiv.) y cloruro de P-toluenosulfonilo (1,21 g, 6,359 mmol, 1,2 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-bromo-2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]quinoxalin-5-carboxilato de metilo (1,48 g, 64 %) en forma de un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 437[M+H] $^+$

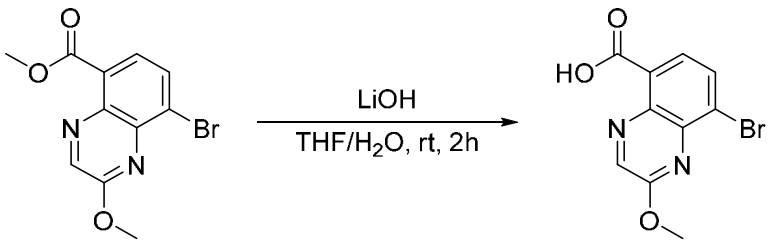
Síntesis del intermedio C170



C169 **C170**

A una solución agitada de 8-bromo-2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]quinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,48 g, 3,385 mmol, 1 equiv.) en metanol (15 ml) se le añadió MeONa (0,20 g, 3,724 mmol, 1,1 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (4:1) para proporcionar 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (850 mg, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 297[M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C171



C170 **C171**

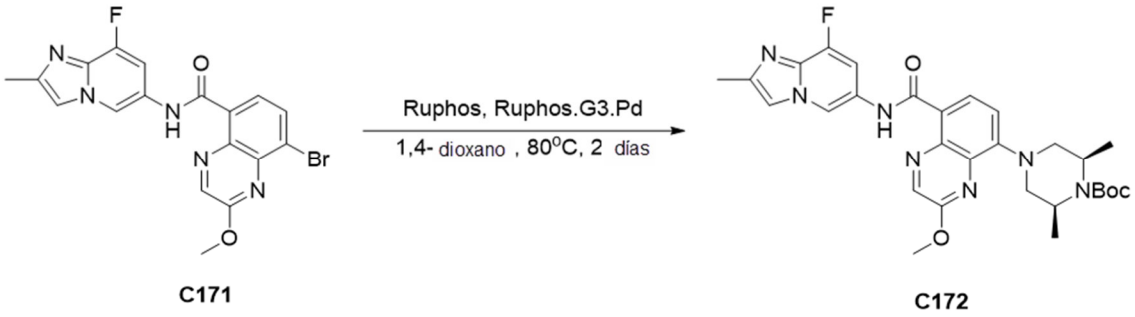
A una solución agitada de 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxilato de metilo (850 mg, 2,861 mmol, 1 equiv.) en THF (9 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió litiool (205,56 mg, 8,583 mmol, 3

equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con H_2O (20 ml). La solución se acidificó a pH 3 con ácido cítrico. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo luz infrarroja para proporcionar ácido 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (730 mg, 90 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 283[M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C172

A una mezcla agitada de ácido 8-bromo-2-metoxiquinoxalina-5-carboxílico (730 mg, 2,579 mmol, 1 equiv.) y HATU (1176,65 mg, 3,095 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (15 ml) se añadió DIEA (1499,84 mg, 11,606 mmol, 4,5 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (623,95 mg, 3,095 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con H_2O (5 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron bajo luz infrarroja para proporcionar 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (940 mg, 85 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 430[M-H] $^-$

Síntesis del intermedio C172

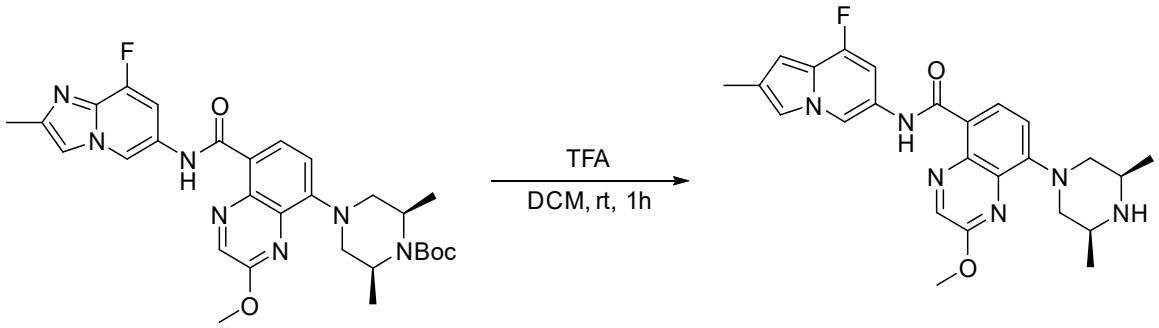


C171 **C172**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (120 mg, 0,279 mmol, 1 equiv.), y 2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (71,73 mg, 0,335 mmol, 1,2 equiv.) Cs_2CO_3 (272,63 mg, 0,837 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió Ruphos (13,02 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (23,33 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-

metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 38 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 564[M-H] $^-$

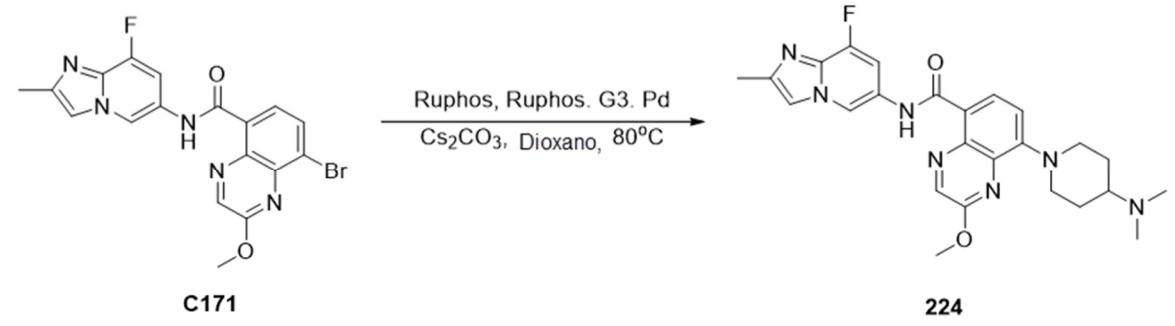
Síntesis del compuesto 223



C172 **223**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,098 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar 8-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilindolizin-6-il)-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; bis(ácido trifluoroacético) (23,9 mg, 35 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,52 – 9,38 (m, 2H), 8,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* = 13,2, 11,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 129: Síntesis del compuesto 224

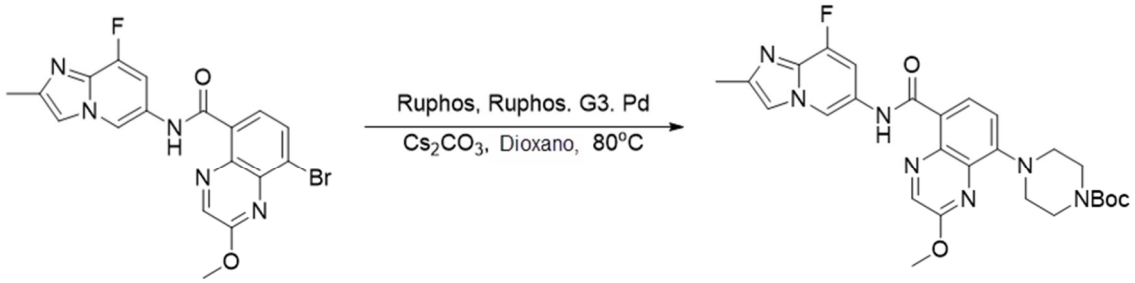


C171 **224**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (35,76 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (50 mg, crudo). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar 8-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (22 mg, 16 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 478[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,44 (s, 1H), 2,93 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,9 Hz, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H).

Ejemplo 130: Síntesis del compuesto 225

Síntesis del intermedio

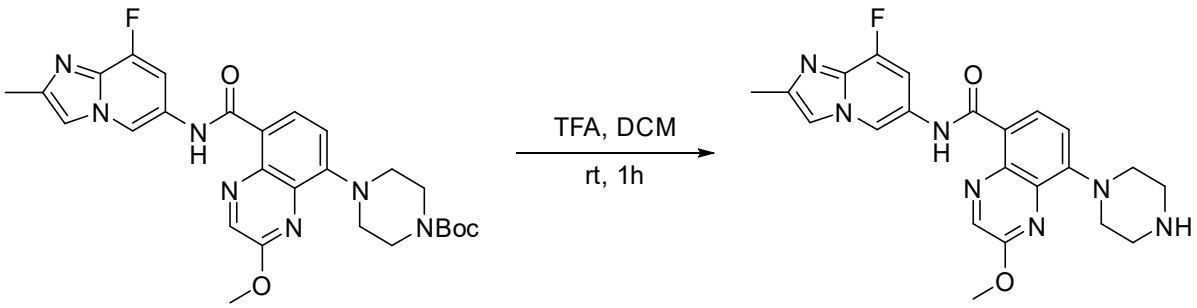


C171 **C173**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (51,95 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 56 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 534[M-H]$^-$

Síntesis del compuesto 225

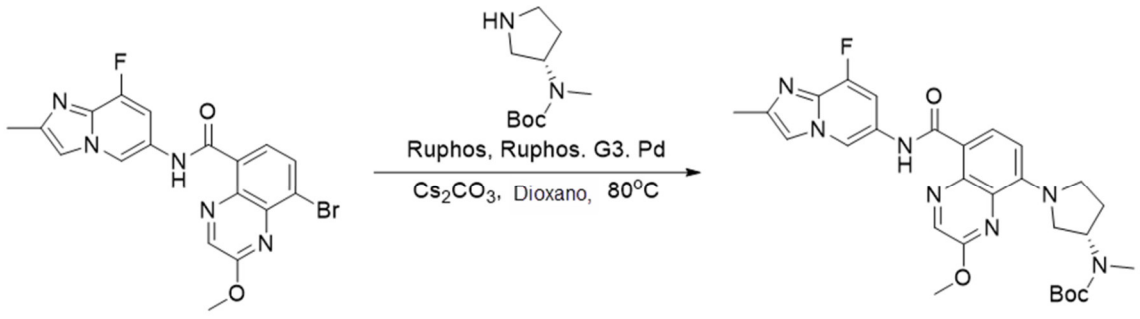


C173 **225**

A una solución agitada de 4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,112 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxi-8-(piperazin- 1-il)quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (28,3 mg, 46 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 436[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,03 – 8,81 (m, 3H), 8,29 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,73 – 3,66 (m, 4H), 3,43 – 3,38 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H).

Ejemplo 131: Síntesis del compuesto 226

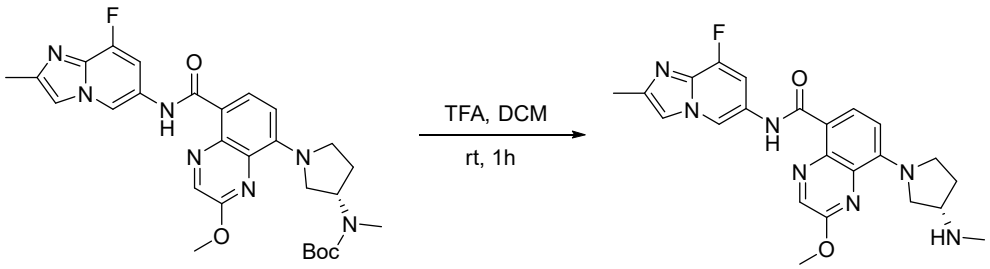
Síntesis del intermedio C174



C171 **C174**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), y (S)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió Ruphos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar (S)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (55 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550[M-H] $^-$

Síntesis del compuesto 226

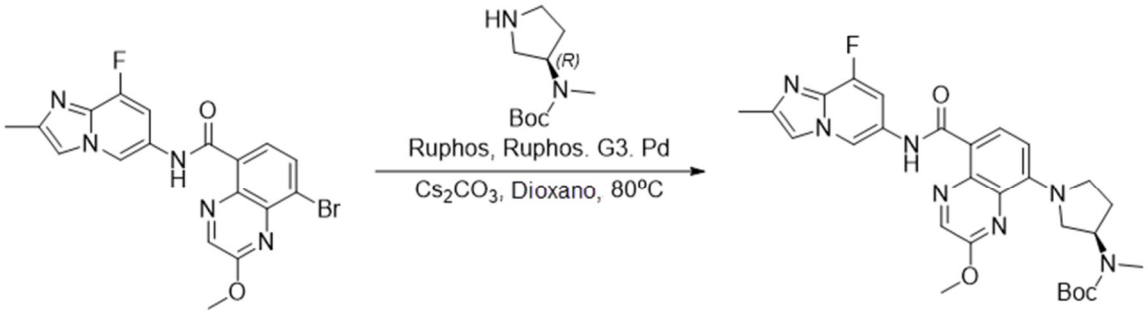


C174 **226**

A una solución agitada de (S)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (S)-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxi-8-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida; ácido trifluoroacético (10,4 mg, 20 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 3H), 8,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,26 (qd, *J* = 12,4, 5,5 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 (tt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 2H), 3,82 (dt, *J* = 11,0, 7,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,65 (m, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 4H), 2,21 (dq, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 1H).

Ejemplo 132: Síntesis del compuesto 227

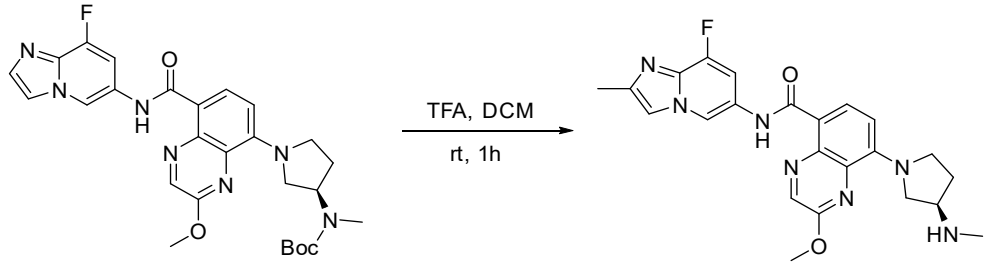
Síntesis del intermedio C175



C171 **C175**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,232 mmol, 1 equiv.), y (R)-metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (55,86 mg, 0,278 mmol, 1,2 equiv.), Cs_2CO_3 (227,19 mg, 0,696 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió RuPhos (10,85 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (19,44 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (50:1) para proporcionar (R)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 43 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 550[M-H]$^+$

Síntesis del compuesto 227

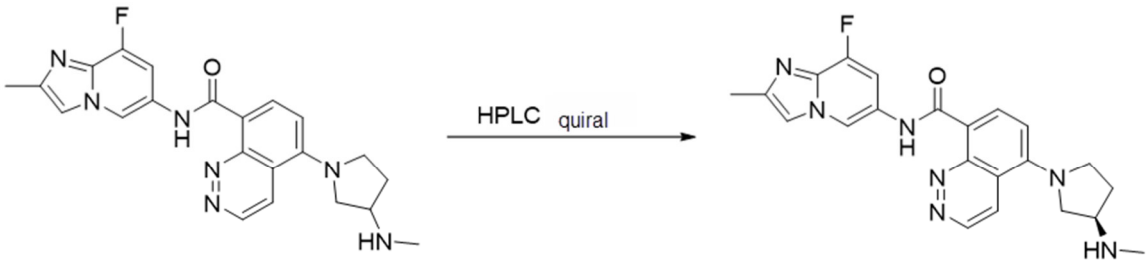


C175 **227**

A una solución agitada de (R)-(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)-3-metoxiquinoxalin-5-il)pirrolidin-3-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 12, Gradiente 1) para proporcionar (R)-N-(8-

fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxi-8-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)quinoxalin-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (12,3 mg, 24 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 450[M+H]$^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 3H), 8,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (qd, *J* = 12,4, 5,6 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 3H), 2,44 – 2,33 (m, 4H), 2,21 (dq, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H).

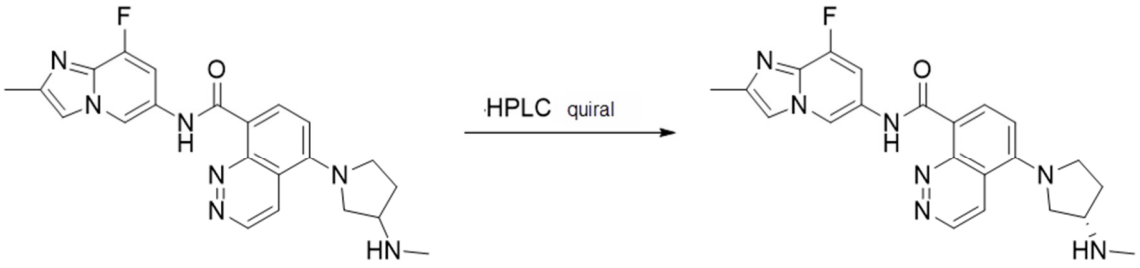
Ejemplo 133: Síntesis del compuesto 238



231 **238**

Se separaron 35 mg de N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolin-8-carboxamida mediante la siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex: DCM=1: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH (IPamina al 0,1 %)-HPLC; Caudal: 35 ml/ min; gradiente: 50 % B a 50 % B en 50 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 33; RT2(min): 41; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 1,5 ml; Cantidad de ejecuciones: 7) para producir (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolina-8-carboxamida (10 mg, 28,57%) como un sólido marrón. **LCMS** (ES, *m/z*): 420 [M+H]$^+$ tiempo de retención: 4,371 **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,69 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 134: Síntesis del compuesto 239

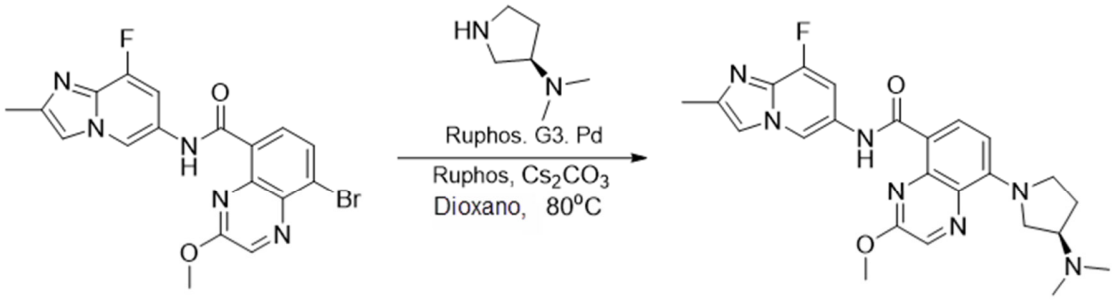


231 **239**

Se separaron 35 mg de N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolin-8-carboxamida mediante la siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK IG, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hex: DCM=1: 1--HPLC, Fase móvil B: EtOH (IPamina al 0,1 %)-HPLC; Caudal: 35 ml/ min; gradiente: 50 % B a 50 % B en 50 min; longitud de onda: 220/254 nm; RT1(min): 33; RT2(min): 41; disolvente de muestra: EtOH--HPLC; volumen de inyección: 1,5 ml; Cantidad de ejecuciones: 7) para producir (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-5-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)cinolina-8-carboxamida (10 mg, 28,57 %) como un sólido.

LCMS (ES, *m/z*): 420 $[M+H]^+$ tiempo de retención: 4,998 **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,69 (q, *J* = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 10,3, 4,0 Hz, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 11,8, 6,0 Hz, 1H).

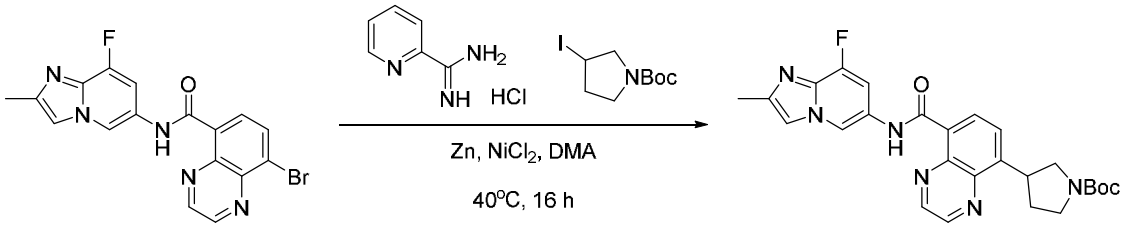
Ejemplo 135: Síntesis del compuesto 244



C171 **244**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (90 mg, 0,209 mmol, 1 equiv.) y (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (31,05 mg, 0,272 mmol, 1,3 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (204,47 mg, 0,627 mmol, 3 equiv.), Ruphos (19,52 mg, 0,042 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (17,50 mg, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20:1) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 1, Gradiente 14) para proporcionar 8-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxiquinoxalina-5-carboxamida (9,5 mg, 10 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 464[M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 6,52 – 6,43 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 2,82 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 9H), 2,24 (dt, *J* = 12,4, 6,5 Hz, 1H), 1,84 (p, *J* = 10,6 Hz, 1H).

Ejemplo 136: Síntesis del compuesto 246



C171 C176

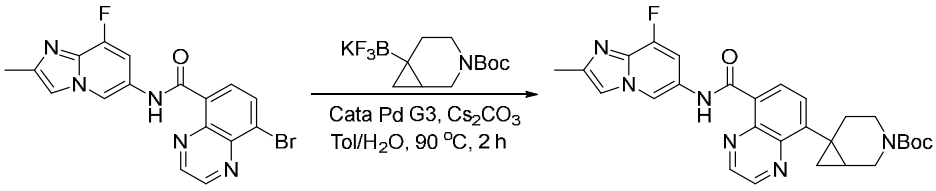
A una mezcla agitada de 3-yodopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1299,2 mg, 4,372 mmol, 3,5 equiv.) en DMA (5 ml) se le añadieron $NiCl_2$ (161,9 mg, 1,249 mmol, 1,0 equiv.) y piridina-2-carboximidamida (30,3 mg, 0,250 mmol, 0,2 equiv.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 40 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se le añadieron Zn (245,1 mg, 3,747 mmol, 3,0 equiv.) y 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (500 mg, 1,249 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h más a 40 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 3-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 4,50 %) como un sólido.

LCMS (ES, *m/z*):491 [M+H] $^+$

Ejemplo 137: Síntesis del compuesto 248

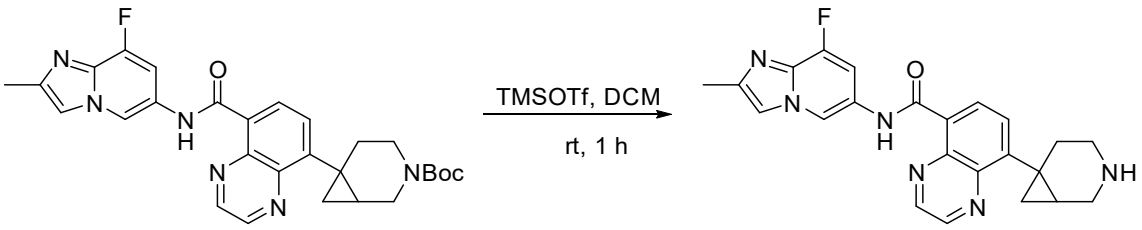
Síntesis del intermedio C177



C171 **C177**

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (80 mg, 0,200 mmol, 1 equiv.) y 6-(trifluoro-lambda4-boranil)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de potasio de terc-butilo (66,7 mg, 0,220 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (97,7 mg, 0,300 mmol, 1,5 equiv.) y cata Pd G3 (14,6 mg, 0,020 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA para producir 6-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 87 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):516 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 248

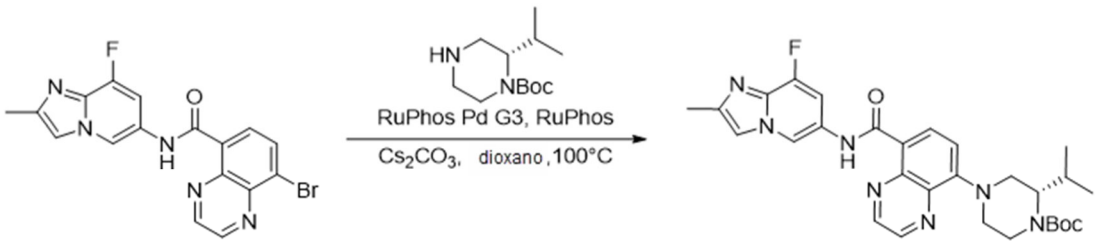


C177 **248**

A una mezcla agitada de 6-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,136 mmol, 1 equiv) en DCM (1 mL) se añadió gota a gota TMSOTf (120,5 mg, 0,544 mmol, 4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 13, Gradiente 1) para proporcionar 8-{3-azabiciclo[4.1.0]heptan-6-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (35,7 mg, 63,26 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z):416 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 9,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,19 (dd, *J* = 15,4, 1,8 Hz, 2H), 8,69-8,59 (m, 1H), 8,54-8,53 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 4H), 2,14 (dt, *J* = 14,0, 6,0 Hz, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,26 (dd, *J* = 9,3, 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 138: Síntesis del compuesto 250

Síntesis del intermedio C178

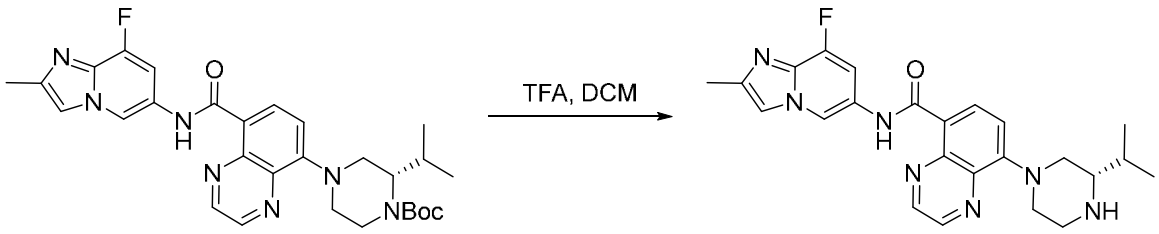


C171 **C178**

A una solución agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (150 mg, 0,375 mmol, 1 equiv.) y (2S)-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (129 mg, 0,563 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (244,24

mg, 0,750 mmol, 2 equiv.), RuPhos (35 mg, 0,075 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (4 mg, 0,004 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:10) para proporcionar (2S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 49 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 548 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 250

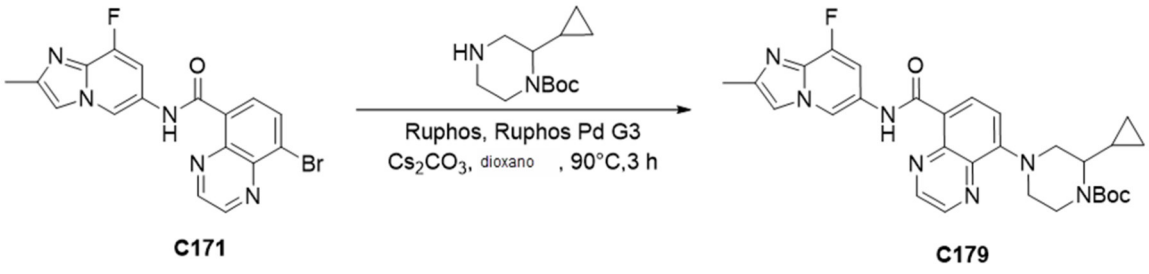


C178 **250**

Una solución de (2S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2-isopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,183 mmol, 1 equiv.) en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida.El residuo se basificó a pH 8 con NH_3 (g) 7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 4, Gradiente 1) para proporcionar N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[(3S)-3- isopropilpiperazin-1-il]quinoxalin-5-carboxamida (30 mg, 37 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 448 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,66 (s, 1H), 0,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 139: Síntesis del compuesto 252

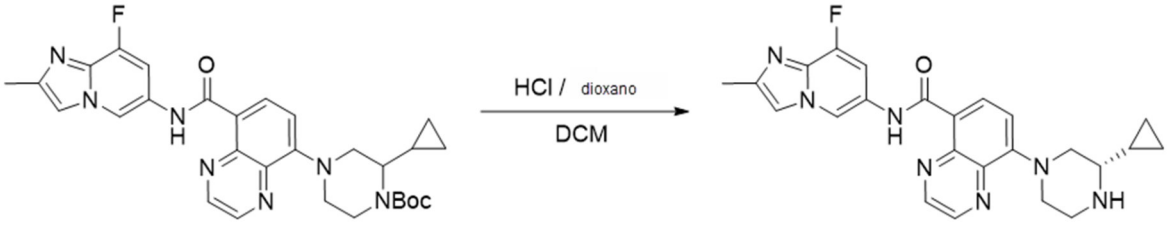
Síntesis del intermedio C179



C171 C179

A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (130 mg, 0,325 mmol, 1 equiv.) y 2-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110,2 mg, 0,488 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (317,5 mg, 0,975 mmol, 3,0 equiv.), Ruphos (30,3 mg, 0,065 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (27,2 mg, 0,033 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 2-ciclopropil-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 546 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 252

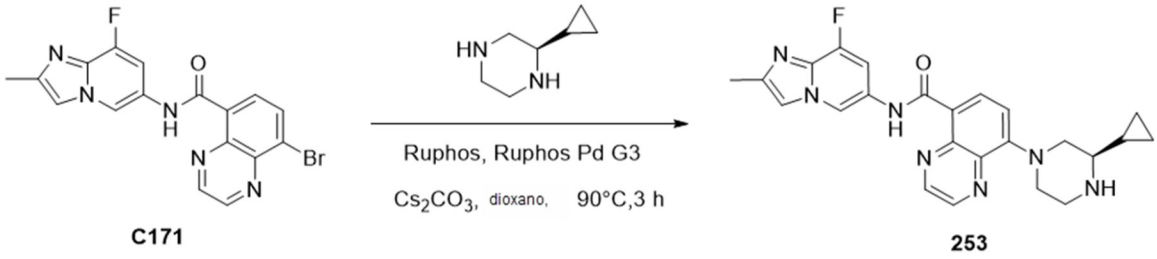


C179 252

Una solución de 2-ciclopropil-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (103 mg, 0,189 mmol, 1 equiv.) en DCM (0,8 ml) se trató con HCl(gas) en 1,4-dioxano (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó a PH=7 con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM/MeOH (20/1). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo (80 mg) se purificó mediante HPLC quiral preparatoria (Condición 3, Gradiente 1) para proporcionar 8-[(3S)-3-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (14 mg, 23 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 446 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92

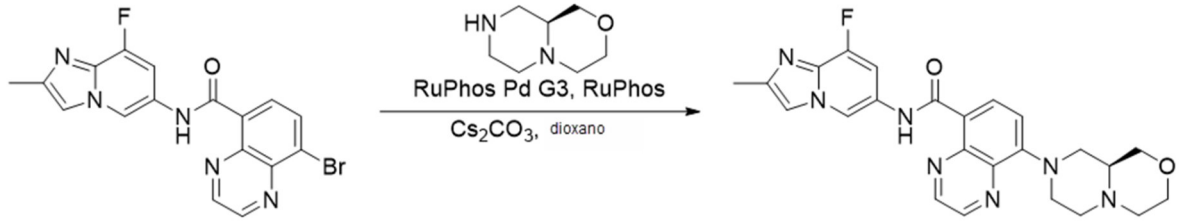
(d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,10–2,92 (m, 3H), 2,86 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,87-0,73 (m, 1H), 0,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 0,38-0,24 (m, 2H).

Ejemplo 140: Síntesis del compuesto 253



A una mezcla agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (100 mg, 0,250 mmol, 1,0 equiv.) y (2R)-2-ciclopropilpiperazina (47,3 mg, 0,375 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (1 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (244,2 mg, 0,750 mmol, 3 equiv.), Ruphos (23,3 mg, 0,050 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (20,9 mg, 0,025 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM/MeOH (20/1) (3 ml). La capa orgánica se secó con $N_{a2}SO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 1, Gradiente 24) para proporcionar 8-[(3R)-3-ciclopropilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (16,5 mg, 15,27 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 446 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 12,6, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H), 2,97 (td, *J* = 20,6, 18,8, 9,5 Hz, 3H), 2,84 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,18 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 0,89-0,73 (m, 1H), 0,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 0,37-0,25 (m, 2H).

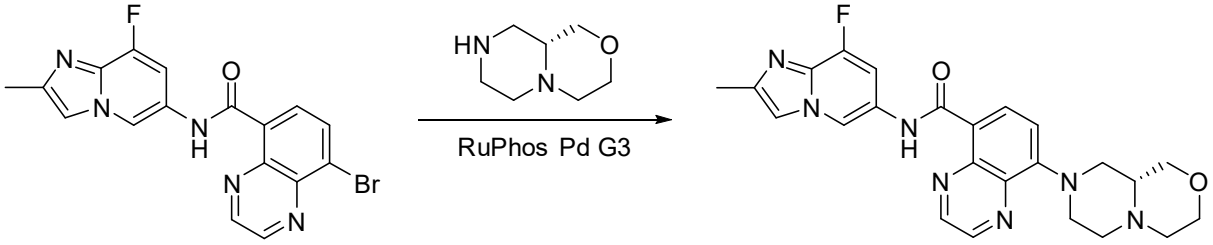
Ejemplo 141: Síntesis del compuesto 255



C171 **255**

A una solución agitada de 8-bromo-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalina-5-carboxamida (140 mg, 0,351 mmol, 1 equiv.) y (S)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (100 mg, 0,702 mmol, 2 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (229 mg, 0,702 mmol, 2 equiv.), RuPhos (33 mg, 0,07 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (29 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 3) proporcionando (S)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)quinoxalin-5-carboxamida (11 mg, 6,8 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 9,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,13 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 17,0, 10,6 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,16 (dt, *J* = 23,5, 10,9 Hz, 2H), 2,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,70 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (s, 5H).

Ejemplo 142: Síntesis del compuesto 256



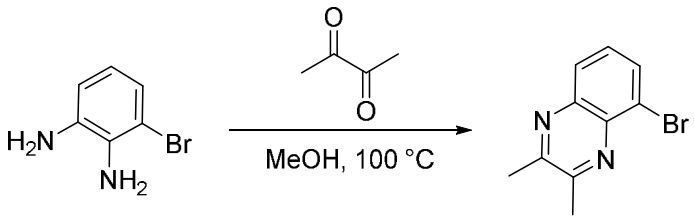
C171 **256**

A una solución agitada de 8-bromo-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalina-5-carboxamida (150 mg, 0,375 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (366 mg, 1,125 mmol, 3 equiv.) y (R)-octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina (79 mg, 0,563 mmol, 1,5 equiv.) en 1,4-

dioxano (5 ml) se añadieron RuPhos (34 mg, 0,075 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (30 mg, 0,036 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 1) proporcionando (R)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-8-(hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il)quinoxalin-5-carboxamida (60 mg, 35 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,75 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,58 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,17 (dt, *J* = 32,3, 11,0 Hz, 1H), 2,91 (t, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H).

Ejemplo 143: Síntesis del compuesto 318

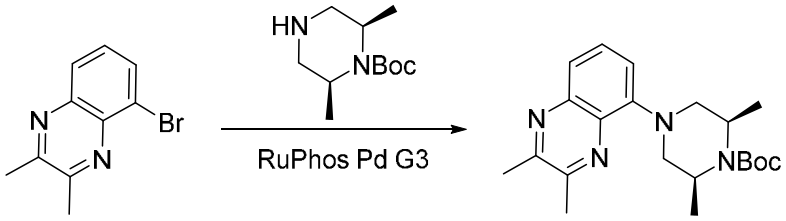
Síntesis del intermedio C180



C180

Una solución de 3-bromobenceno-1,2-diamina (20 g, 106,929 mmol, 1 equiv.) y diacetilo (11,05 g, 128,315 mmol, 1,2 equiv.) en ácido acético (100 ml) se agitó durante 2 h a 100 °C. La reacción se inactivó con agua (500 ml) a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron para proporcionar 5-bromo-2,3-dimetilquinoxalina (15 g, 59 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 237 [M+H] $^+$

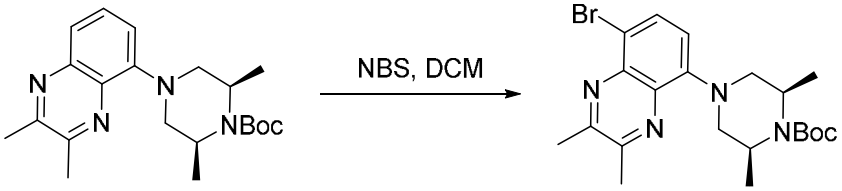
Síntesis del intermedio C181



C180 **C181**

A una solución de 5-bromo-2,3-dimetilquinoxalina (2,0 g, 8,435 mmol, 1 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (2,71 g, 12,652 mmol, 1,5 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron carbonato de cesio (5,50 g, 16,870 mmol, 2,0 equiv.), RuPhos (0,39 g, 0,844 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (0,71 g, 0,844 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE:EA (1:1) para producir (2R,6S)-4-(2,3-dimetilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cistert-butilo (1,8 g, 58 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 371 [M+H] $^+$

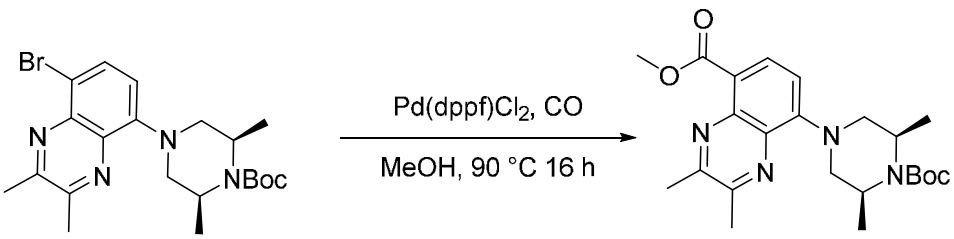
Síntesis del intermedio C182



C181 **C182**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-(2,3-dimetilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (1,2 g, 3,239 mmol, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se añadió NBS (0,58 g, 3,271 mmol, 1,01 equiv.) en porciones a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente.La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromo-2,3-dimetilquinoxalin-5-il) -2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (0,9 g, 62 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 451 [M+H] $^+$

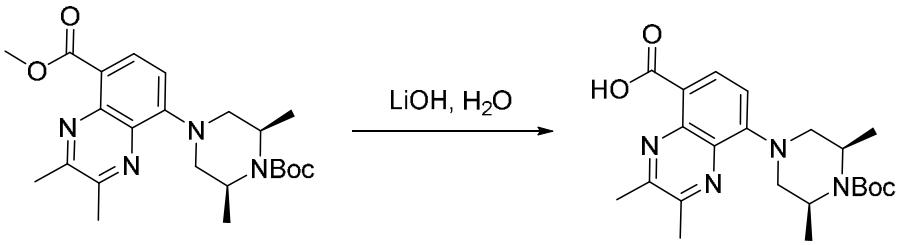
Síntesis del intermedio C183



C182 **C183**

A una solución de (2R,6S)-4-(8-bromo-2,3-dimetilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (0,8 g, 1,780 mmol, 1 equiv.) y TEA (1,08 g, 10,680 mmol, 6 equiv.) en metanol (20 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,13 g, 0,178 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dimetilquinoxalina-5-carboxilato de cis-metilo (0,55 g, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 429 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C184

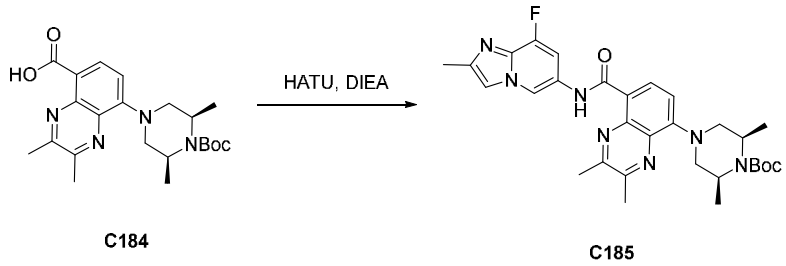


C183 **C184**

A una solución agitada de cis-8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dimetilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (600 mg, 1,400 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml) se añadió hidróxido de litio (268 mg, 11,200 mmol, 8 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 6 con HCl acuoso 1 N. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (1 x 10 ml), se

secaron para proporcionar ácido cis-8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dimetilquinoxalina-5-carboxílico (480 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 415 [M+H] $^+$

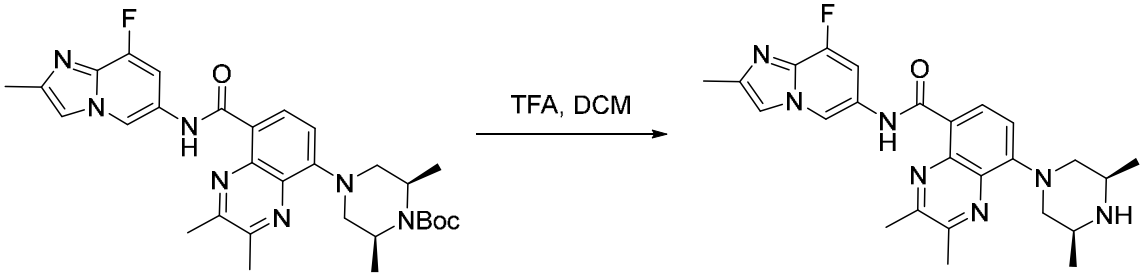
Síntesis del intermedio C185



C184 **C185**

A una solución agitada de ácido cis-8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2,3-dimetilquinoxalin-5-carboxílico (200 mg, 0,483 mmol, 1 equiv.) y DIEA (124,72 mg, 0,966 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (3 ml) se añadieron HATU (220,16 mg, 0,580 mmol, 1,2 equiv.) y dihidrocloruro de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (137,85 mg, 0,580 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua (20 ml) a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2,3-dimetilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (226 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):562 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 318



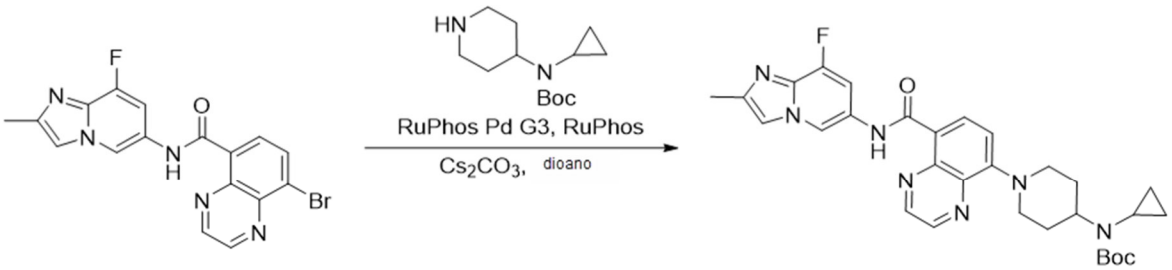
C185 **317**

Una solución de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2,3-dimetilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (200 mg, 0,356 mmol, 1 equiv.) y TFA (406,02 mg, 3,560 mmol, 10 equiv.) en DCM (3 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 1) para proporcionar cis-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2,3-dimetilquinoxalina-5-carboxamida (35 mg, 21,30 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*):462 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 12,3, 1,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

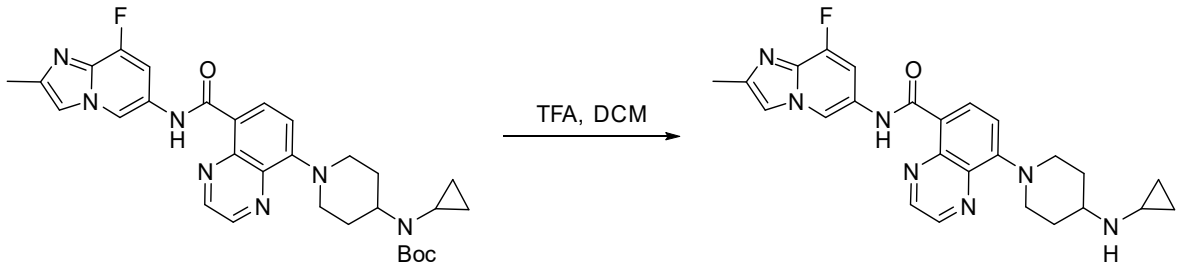
Ejemplo 144: Síntesis del compuesto 258

Síntesis del intermedio C186



A una solución agitada de 8-bromo-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalina-5-carboxamida (140 mg, 0,351 mmol, 1 equiv.) y ciclopropil(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (168 mg, 0,701 mmol, 2 equiv.) en dioxano (10 ml), se añadieron Cs_2CO_3 (229 mg, 0,701 mmol, 2 equiv.), RuPhos (33 mg, 0,07 mmol, 0,2 equiv) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (29 mg, 0,035 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:10) para proporcionar ciclopropil(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin- 6-il)carbamoil)quinoxalin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 51 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 560 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 258

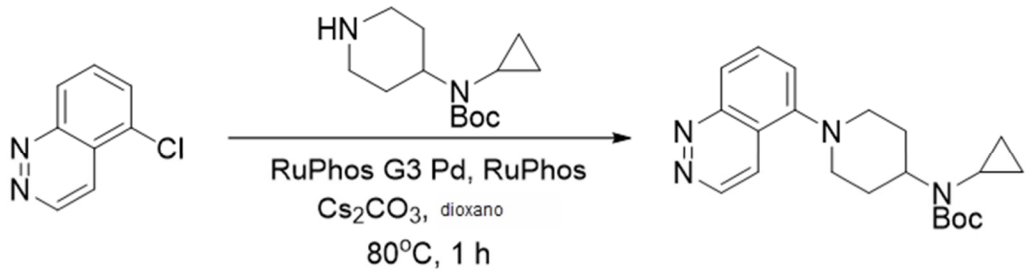


C186 **258**

Una solución de ciclopropil(1-(8-((8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)carbamoil)quinoxalin-5-il)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,179 mmol, 1 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente.La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se basificó a pH 8 con NH_3 (g) 7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 1) para proporcionar 8-(4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il)quinoxalina-5-carboxamida (40 mg, 49 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,42 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,11 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 1H) 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 1H), 2,02 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,57 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 0,40 (s, 2H), 0,25 (s, 2H).

Ejemplo 145: Síntesis del compuesto 259

Síntesis del intermedio C187



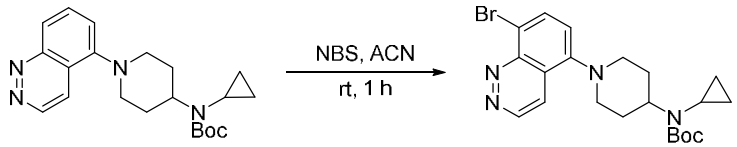
C187

A una solución de 5-clorocinolina (500 mg, 3,038 mmol, 1 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadieron N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo (1095,21 mg, 4,557 mmol, 1,5 equiv.), Cs_2CO_3 (2474,4 mg, 7,595 mmol, 2,5 equiv.), RuPhos (283,5 mg, 0,608 mmol, 0,2

equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (254,0 mg, 0,304 mmol, 0,1 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (40 %) para proporcionar N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (1,1 g, 98 %) como un aceite.

LCMS (ES, *m/z*): 369 [M+H] $^+$

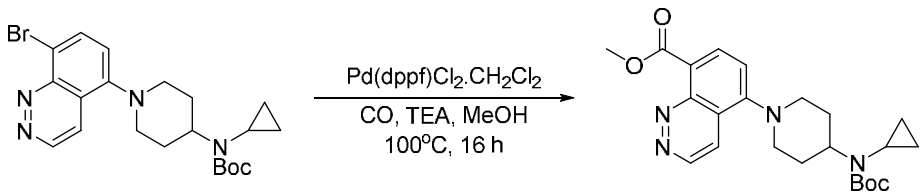
Síntesis del intermedio C188



C187 **C188**

A una solución de N-[1-(cinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (650 mg, 1,764 mmol, 1 equiv.) en MeCN (7 ml) se le añadió NBS (313,97 mg, 1,764 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para dar una solución de color marrón. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (60 ml), salmuera (60 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1/2) para proporcionar N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (450 mg, 57 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 447 [M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C189

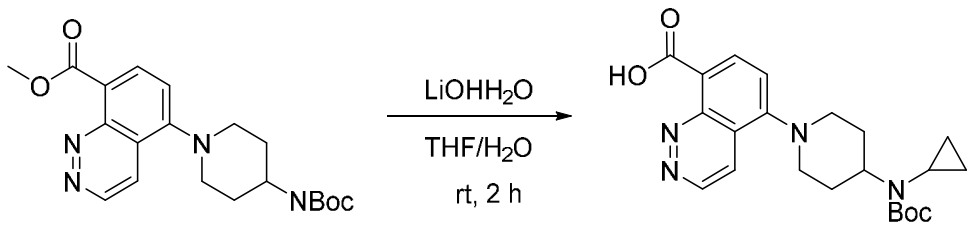


C188 **C189**

A una solución de N-[1-(8-bromocinolin-5-il)piperidin-4-il]-N-ciclopropilcarbamato de terc-butilo (450 mg, 1,006 mmol, 1 equiv.) en MeOH (20 ml) se le añadió TEA (508,9 mg, 5,030 mmol, 5 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (73,6 mg, 0,101 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a 100 °C en una atmósfera de CO. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA

(1/2) para proporcionar 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}cinolina-8-carboxilato de metilo (430 mg, 98 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 427 [M+H] $^+$

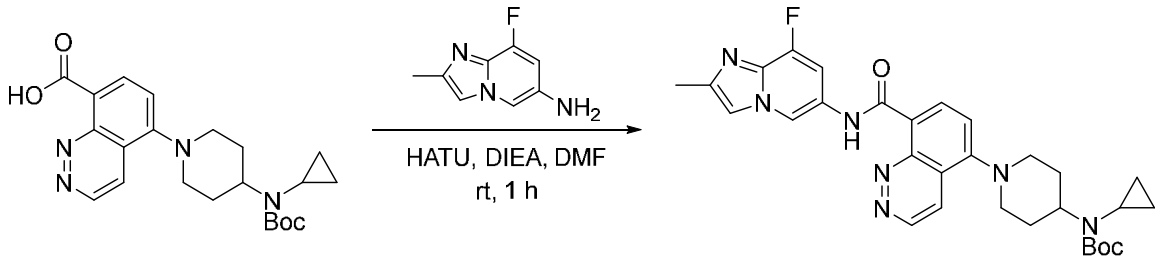
Síntesis del intermedio C190



C189 **C190**

A una solución de 5-{4-[(terc-butoxicarbonil) (ciclopropil)amino]piperidin-1-il}cinolina-8-carboxilato de metilo (430 mg, 1,008 mmol, 1 equiv.) en THF (4 ml)/H_2O(1 ml) se añadió LiOH.H_2O (126,9 mg, 3,024 mmol, 3 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se aciduló hasta pH 5-6 con HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (420 mg, 99 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 413 [M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C191

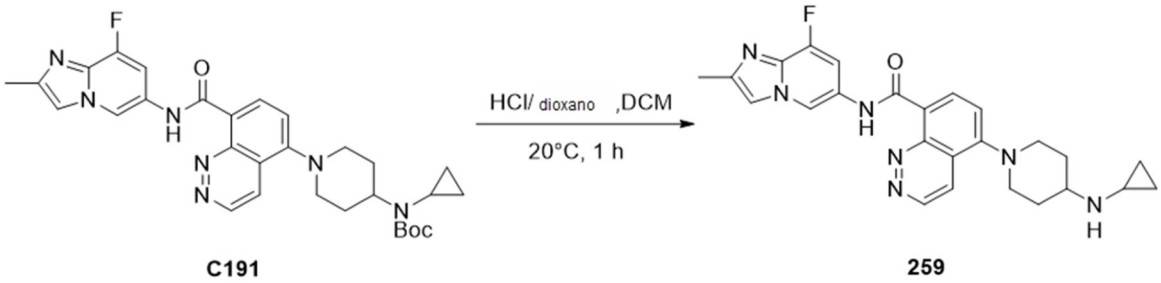


C190 **C191**

A una mezcla de ácido 5-{4-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}cinolin-8-carboxílico (100 mg, 0,242 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se añadieron 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (60,0 mg, 0,363 mmol, 1,5 equiv.), DIEA (94,0 mg, 0,726 mmol, 3 equiv.) y HATU (138,2 mg, 0,363 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (60 ml), salmuera (60 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA

(1/5) para proporcionar N-ciclopropil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamatoil)cinolin-5-il]piperidin-4-il}carbamato de terc-butilo (60 ml, 44 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 560 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 259

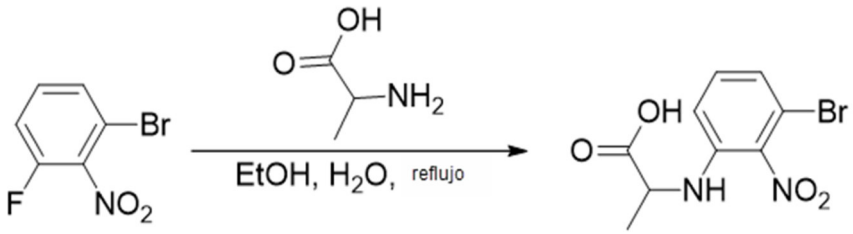


C191 **259**

A una mezcla de N-ciclopropil-N-{1-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)cinolin-5-il]piperidina-4-il}carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,089 mmol, 1 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (0,5 ml, 4 M). La mezcla se agitó durante 1 h a 20 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 11, Gradiente 1) para proporcionar 5-[4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a] piridin-6-il}cinolin-8-carboxamida (15 mg, 37 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 460 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 9,51 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 9,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 12,4, 1,7 Hz, 1H), 3,46 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,78 (dt, *J* = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 2,36-2,35 (m, 3H), 2,14 (dq, *J* = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,66 (q, *J* = 10,9, 10,5 Hz, 2H), 0,41 (td, *J* = 6,4, 4,1 Hz, 2H), 0,30-0,22 (m, 2H).

Ejemplo 146: Síntesis del compuesto 260

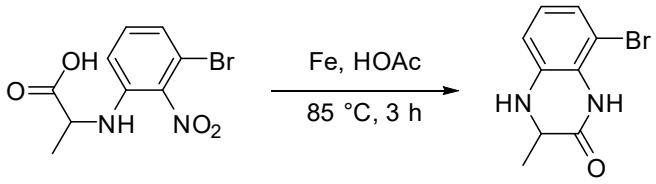
Síntesis del intermedio C192



C192

A una solución agitada de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (20 g, 90,910 mmol, 1 equiv.) y alanina (24,3 g, 272,730 mmol, 3 equiv.) en EtOH (90 ml) y H_2O(30 ml) se añadió Cs_2CO_3 (88,8 g, 272,730 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3 con solución conc. de HCl. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 30 ml) para proporcionar ácido 2-[(3-bromo-2-nitrofenil)amino]propanoico (12 g, 46 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 289 [M+H] $^+$

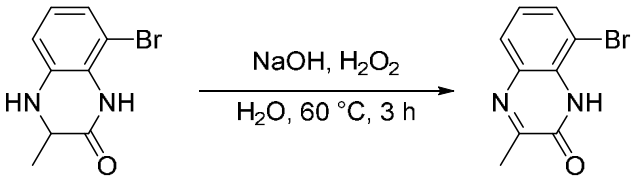
Síntesis del intermedio C193



C192 **C193**

Una solución de ácido 2-[(3-bromo-2-nitrofenil)amino]propanoico (12 g, 41,510 mmol, 1 equiv.) y Fe (9,3 g, 166,040 mmol, 4 equiv.) en HOAc (50 ml) se agitó durante 3 h a 85 °C. La mezcla resultante se filtró; la torta de filtración se lavó con DCM (3 x 100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 8-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (6,5 g, 65 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 241 [M+H] $^+$

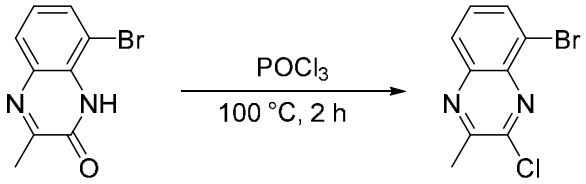
Síntesis del intermedio C194



C193 **C194**

A una solución de 8-bromo-3-metil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona (6,5 g, 26,961 mmol, 1 equiv.) en NaOH acuoso al 5 % (70 ml) se le añadió peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (70 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h antes de enfriarse. La mezcla resultante se acidificó a pH 3 con solución conc. de HCl. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 50 ml) para proporcionar 8-bromo-3-metil-1H-quinoxalin-2-ona (4,8 g, 74 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 239 [M+H] $^+$

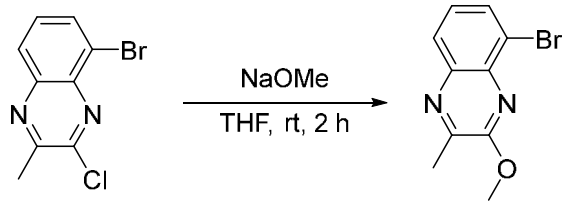
Síntesis del intermedio C195



C194 **C195**

Una solución de 8-bromo-3-metil-1H-quinoxalin-2-ona (6 g, 25,097 mmol, 1 equiv.) en oxicloruro de fósforo (50 ml) se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (100 ml) a 0 °C. La mezcla se neutralizó a pH 7 con $NaHCO_3$ (ac.) saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10:1) para proporcionar 5-bromo-3-cloro-2-metilquinoxalina (4 g, 62 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 258 [M+H] $^+$

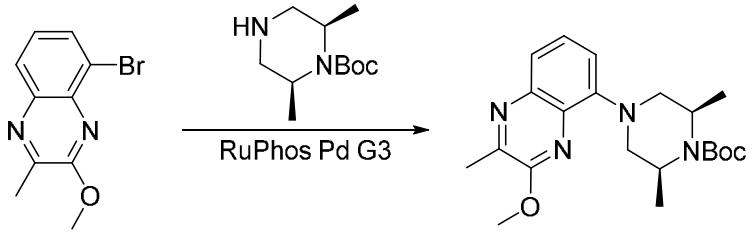
Síntesis del intermedio C196



C195 **C196**

Se agitó una solución de 5-bromo-3-cloro-2-metilquinoxalina (3,0 g, 11,650 mmol, 1 equiv.) y metóxido de sodio (1,3 g, 23,300 mmol, 2 equiv.) en THF (30 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 10 ml) para proporcionar 5-bromo-3-metoxi-2-metilquinoxalina (1,8 g, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 253 [M+H] $^+$

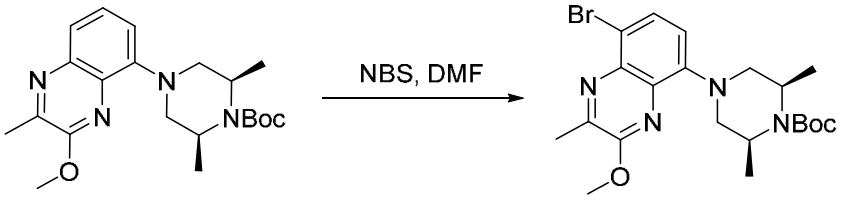
Síntesis del intermedio C197



C196 **C197**

A una solución agitada de 5-bromo-3-metoxi-2-metilquinoxalina (1,8 g, 7,112 mmol, 1 equiv.), Cs_2CO_3 (6,9 g, 21,336 mmol, 3 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,1 g, 14,224 mmol, 2 equiv) en dioxano (50 mL) se añadieron RuPhos (0,66 g, 1,422 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (0,59 g, 0,711 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (12:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 55 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 387 [M+H] $^+$

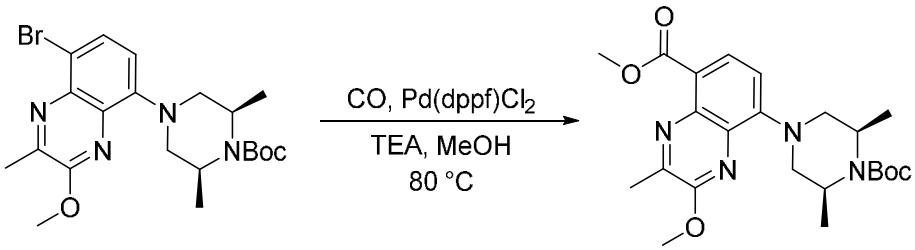
Síntesis del intermedio C198



C197 **C198**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-(3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,881 mmol, 1 equiv.) en DMF (20 ml) se añadió NBS (0,69 g, 3,881 mmol, 1 equiv.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromo-3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 467 [M+H] $^+$

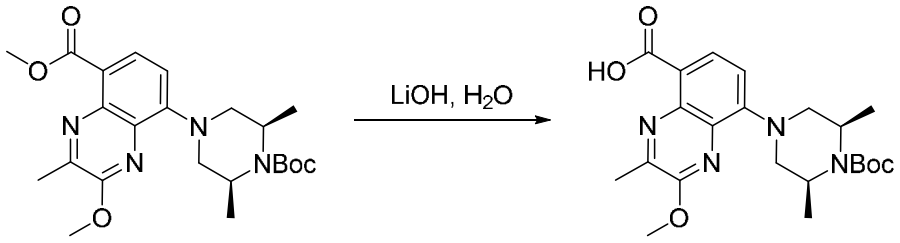
Síntesis del intermedio C199



C198 **C199**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-(8-bromo-3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,223 mmol, 1 equiv.) y TEA (1,63 g, 16,115 mmol, 5 equiv.) en MeOH (20 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,24 g, 0,322 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (100:1) para proporcionar 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxi-3-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (1,1 g, 77 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 445 [M+H] $^+$

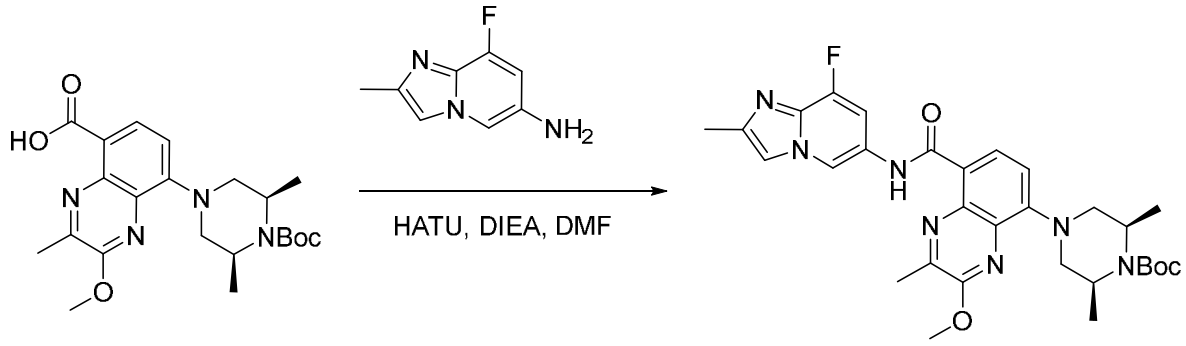
Síntesis del intermedio C200



C199 **C200**

Una solución de 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxi-3-metilquinoxalina-5-carboxilato de metilo (250 mg, 0,562 mmol, 1 equiv.) y LiOH (67 mg, 2,810 mmol, 5 equiv.) en MeOH (4 ml), THF (4 ml) y H_2O (2 ml) se agitaron durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 4 con HCl acuoso (1 mol/l). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 10 ml) para proporcionar ácido 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxi-3-metilquinoxalina-5-carboxílico (200 mg, 83 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 431 $[M+H]^+$

Síntesis del intermedio C201

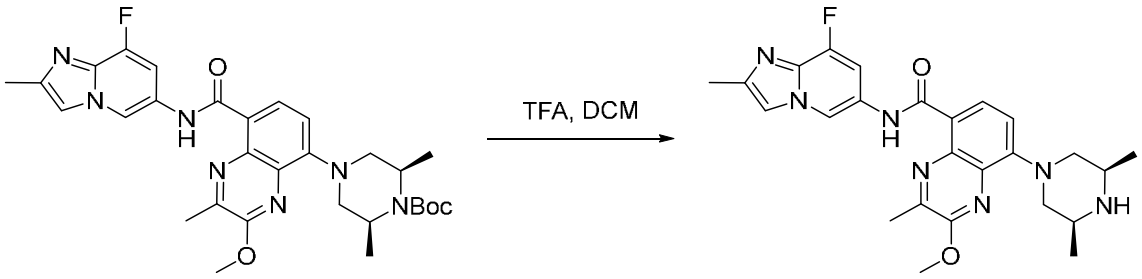


C200 **C201**

A una solución agitada de ácido 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxi-3-metilquinoxalin-5-carboxílico (400 mg, 0,929 mmol, 1 equiv.) y clorhidrato de 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (280 mg, 1,393 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) se añadieron HATU (529 mg, 1,393 mmol, 1,5 equiv.) y DIEA (360 mg, 2,787 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) a temperatura ambiente. Los sólidos

precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 10 ml) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-6-il}carbamoil)-3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 578 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 260

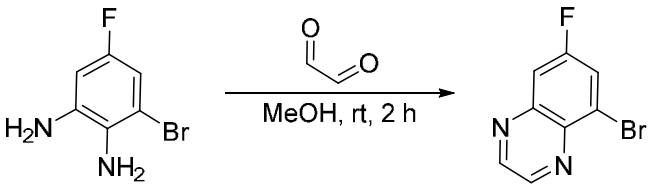


C201 **260**

Una solución de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxi-2-metilquinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,208 mmol, 1 equiv.) y ácido trifluoroacético (2 ml) en DCM (10 ml) se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 6, Gradiente 1) para proporcionar 8-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-2-metoxi-3-metilquinoxalina-5-carboxamida; 2,2,2-trifluoroacetato (20 mg, 16,26 %) como un sólido amarillo. **LCMS** (ES, *m/z*): 478 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=12,1 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 12,1 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Ejemplo 147: Síntesis del compuesto 261

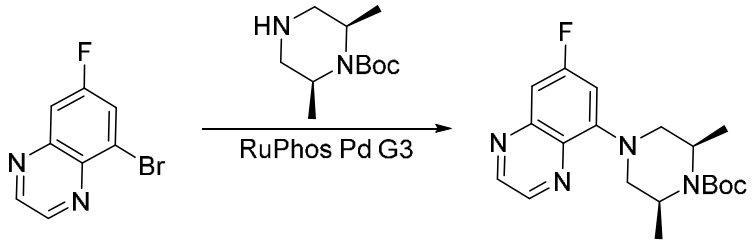
Síntesis del intermedio C202



C202

Una solución de 3-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diamina (2 g, 9,755 mmol, 1 equiv.) y glioxal (1,13 g, 19,510 mmol, 2 equiv.) en metanol (30 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EA (30 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-7-fluoroquinoxalina (1,8 g, 81 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 227 [M+H] $^+$

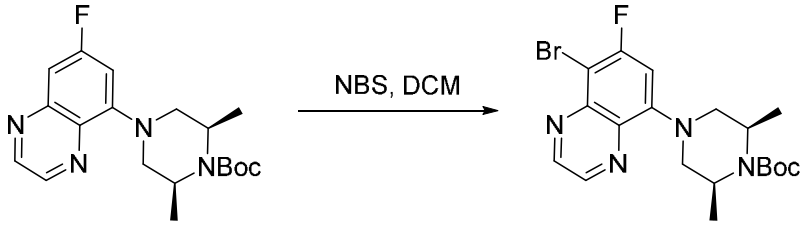
Síntesis del intermedio C203



C202 **C203**

A una solución de 5-bromo-7-fluoroquinoxalina (800 mg, 3,524 mmol, 1 equiv.), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (906 mg, 4,229 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (2296 mg, 7,048 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadieron RuPhos (164,43 mg, 0,352 mmol, 0,1 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (294 mg, 0,352 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 2 h a 90 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(7-fluoroquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 47%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 361 [M+H] $^+$

Síntesis del intermedio C204

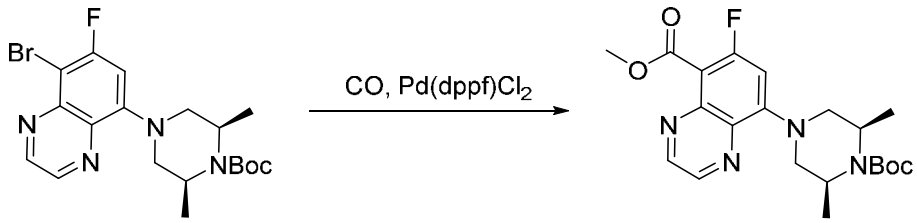


C203 **C204**

A una solución agitada de (2R,6S)-4-(7-fluoroquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (500 mg, 1,387 mmol, 1 equiv.) en DCM (20 ml) se añadió NBS (246 mg, 1,387 mmol, 1 equiv.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h

a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromo-7-fluoroquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (490 mg, 80 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 441 [M+H] $^+$

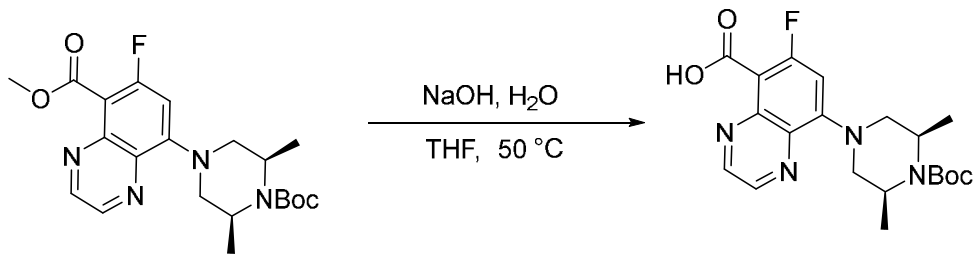
Síntesis del intermedio C205



C204 **C205**

A una solución de (2R,6S)-4-(8-bromo-7-fluoroquinoxalin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (400 mg, 0,910 mmol, 1 equiv.) en metanol (5 ml) se añadieron TEA (460 mg, 4,550 mmol, 5 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (66 mg, 0,091 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque a presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 1 min y luego se presurizó a 20 atm con monóxido de carbono a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró bajo presión reducida.El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para proporcionar 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoroquinoxalina-5-carboxilato de cis-metilo (320 mg, 84 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 419 [M+H] $^+$

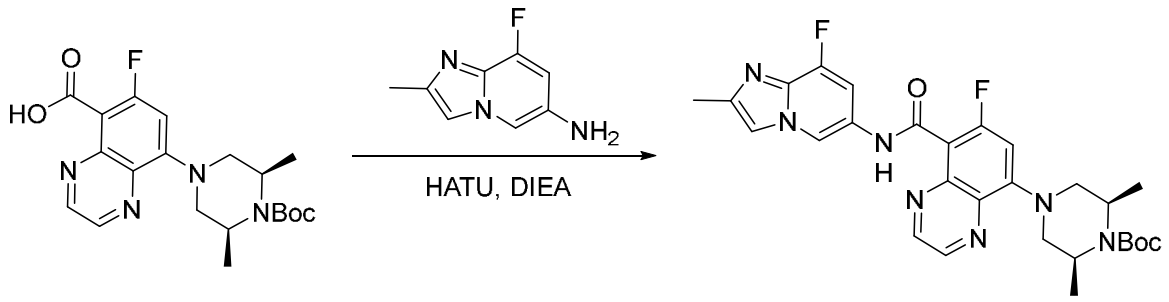
Síntesis del intermedio C206



C205 **C206**

Una mezcla de 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoroquinoxalina-5-carboxilato de cis-metilo (300 mg, 0,717 mmol, 1 equiv.) y NaOH (143,37 mg, 3,585 mmol, 5 equiv.) en H_2O (5 ml) y THF (5 ml) se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó a pH 6 con HCl acuoso 1 N. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron para proporcionar ácido 8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoroquinoxalina-5-carboxílico (210 mg, 72 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 405 [M+H] $^+$

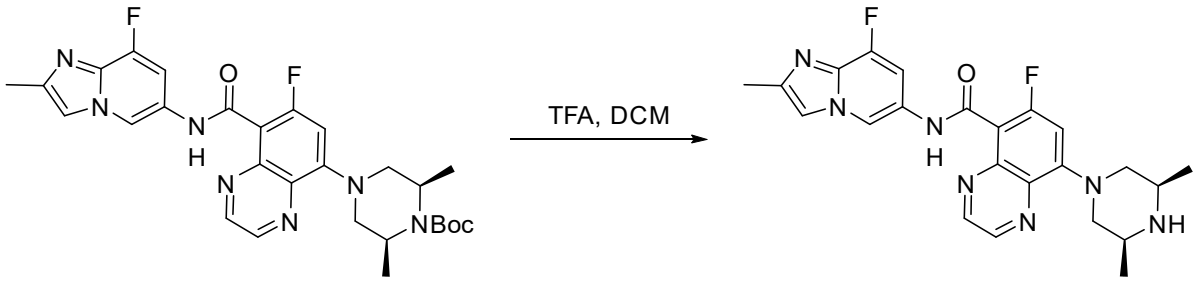
Síntesis del intermedio C207



C206 **C207**

A una solución de ácido cis-8-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoroquinoxalina-5-carboxílico (200 mg, 0,495 mmol, 1 equiv.) y DIEA (127,83 mg, 0,990 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (4 ml) se añadieron HATU (225 mg, 0,594 mmol, 1,2 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin- 6-amina (98 mg, 0,594 mmol, 1,2 equiv.). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se inactivó con agua (20 ml). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron para proporcionar (2R,6S)-4-[7-fluoro-8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (210 mg, 77 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 552 [M+H] $^+$

Síntesis del compuesto 261

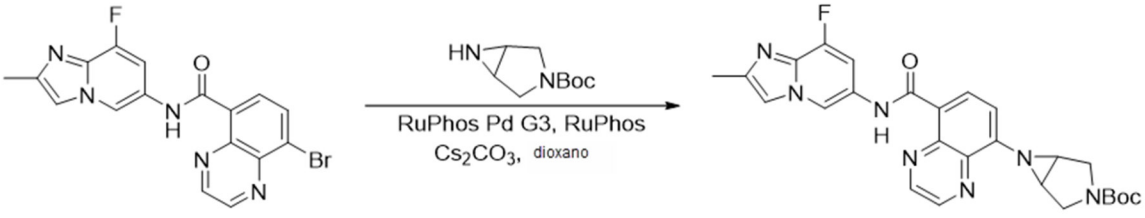


C207 **261**

Una solución de (2R,6S)-4-[7-fluoro-8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (180 mg, 0,326 mmol, 1 equiv.) y TFA (372,08 mg, 3,260 mmol, 10 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 1) para proporcionar cis-8-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-fluoro-N-{8- fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (50 mg, 34 %) como un sólido blanco. **LCMS** (ES, *m/z*): 452 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 12,4, 1,6 Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 148: Síntesis del compuesto 262

Síntesis del intermedio C208

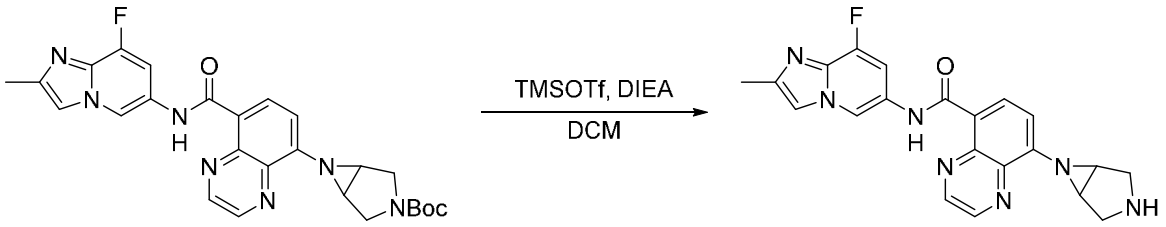


C171 **C208**

A una solución agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (100 mg, 0,250 mmol, 1 equiv.) y 3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (69 mg, 0,375 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (163 mg, 0,5 mmol, 2 equiv.), RuPhos (23 mg, 0,05 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (21 mg, 0,025 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a

100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 4 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para proporcionar 6-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 64 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 504 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 262

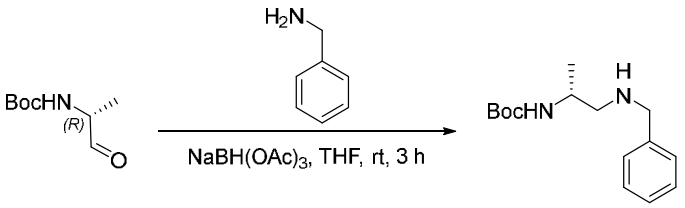


C208 **262**

A una solución de 6-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)quinoxalin-5-il]-3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,119 mmol, 1 equiv.) y DIEA (46 mg, 0,357 mmol, 3 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió TMSOTf (80 mg, 0,357 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basificó a pH 8 con DIEA. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 5, Gradiente 2) para proporcionar 8-{3,6-diazabiciclo[3.1.0]hexan-6-il}-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalin-5-carboxamida (9 mg, 19 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 404 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,12 (dd, *J* = 18,9, 1,9 Hz, 2H), 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,52-7,30 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,72 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 149: Síntesis del compuesto 264

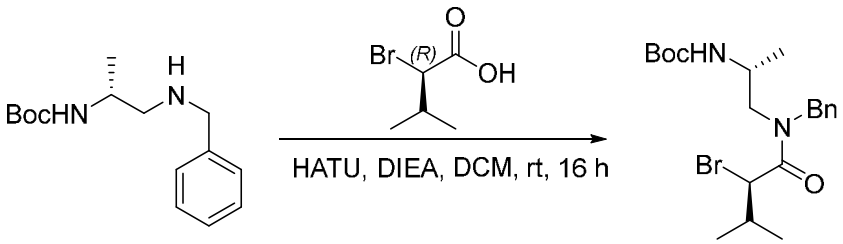
Síntesis del intermedio C209



C209

A una solución de N-[(2R)-1-oxopropan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,1 g, 12,124 mmol, 1 equiv.) en THF (42 ml) se le añadió bencilamina (1,30 g, 12,124 mmol, 1 equiv.) y $NaBH(OAc)_3$ (5,14 g, 24,248 mmol, 2 equiv.) durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla se desconcentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante ultrarrápida en fase inversa (Condición 5, Gradiente 2) para proporcionar N-[(2R)-1-(bencilamino)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,45 g, 76 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 263 $[M+H]^+$

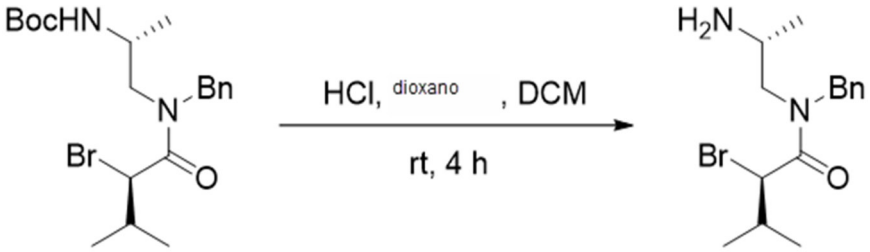
Síntesis del intermedio C210



C210 **C211**

A una solución de N-[(2R)-1-(bencilamino)propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,45 g, 9,267 mmol, 1 equiv.) en DCM (50 ml) se le añadió ácido (2R)-2-bromo -3-metilbutanoico (1,68 g, 9,267 mmol, 1 equiv.), DIEA (1,80 g, 13,900 mmol, 1,5 equiv.) y HATU (4,23 g, 11,120 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente para dar una solución incolora. El residuo se diluyó con DCM (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10/1) para proporcionar N-[(2R)-1-[(2R)-N-bencil-2-bromo-3-metilbutanamido]propan-2-il] carbamato de terc-butilo (3,65 g, 92 %) como un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 427 $[M+H]^+$

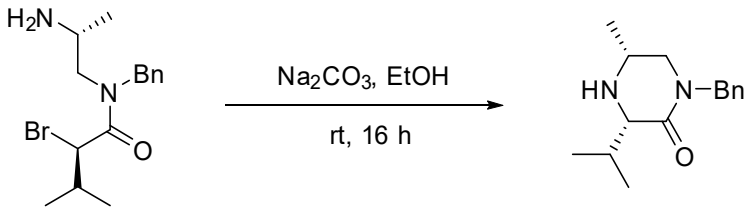
Síntesis del intermedio C212



C211 **C212**

A una mezcla agitada de N-[(2R)-1-[(2R)-N-bencil-2-bromo-3-metilbutanamido]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,2 g, 7,487 mmol, 1 equiv.) en DCM (60 ml) se añadió HCl (gas) en 1,4-dioxano (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado diclorhidrato de (2R)-N-[(2R)-2-aminopropil]-N-bencil-2-bromo-3-metilbutanamida (3,0 g, 100 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 327 $[M+H]^+$

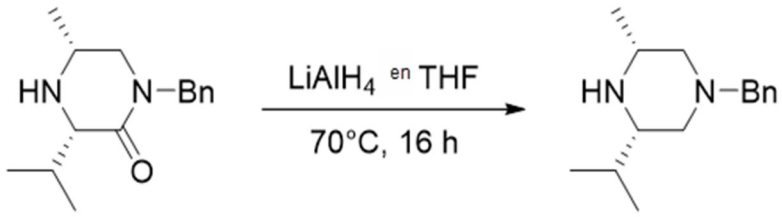
Síntesis del intermedio C213



C212 **C213**

Se añadió Na_2CO_3 (2,40 g, 22,670 mmol, 3 equiv.) a una solución de diclorhidrato de (2R)-N-[(2R)-2-aminopropil]-N-bencil-2-bromo-3-metilbutanamida (3 g, 7,556 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (3 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3/2) para proporcionar (3S,5R)-1-bencil-3-isopropil-5-metilpiperazin-2-ona (720 mg, 32 %) como un aceite **LCMS** (ES, *m/z*): 247 $[M+H]^+$

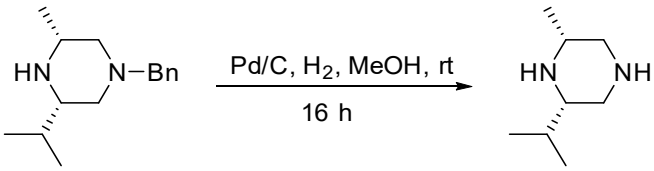
Síntesis del intermedio C214



C213 **C214**

A una solución de (3S,5R)-1-bencil-3-isopropil-5-metilpiperazin-2-ona (670 mg, 2,720 mmol, 1 equiv.) en THF (7 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (309,64 mg, 8,160 mmol, 3 equiv.) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se controló mediante LCMS. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (0,31 ml), NaOH (0,31 ml, 15 % p/p, acuoso) y agua (0,93 ml). La mezcla resultante se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para dar (3S,5R)-1-bencil-3-isopropil-5-metilpiperazina (490 mg) en forma de un aceite. **LCMS** (ES, *m/z*): 233 $[M+H]^+$

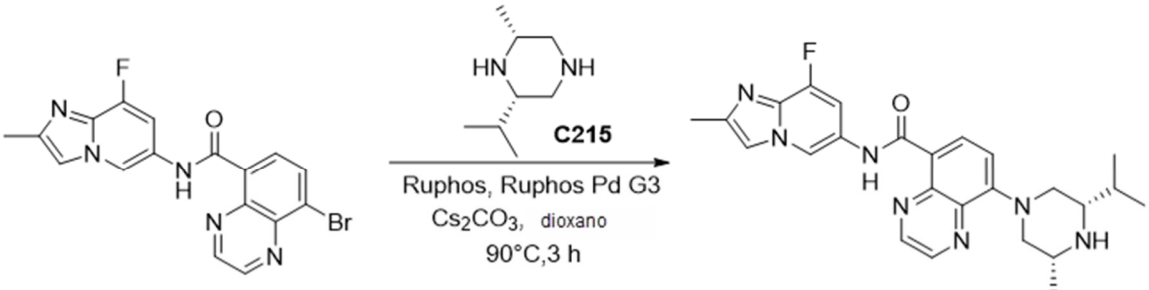
Síntesis del intermedio C215



C214 **C215**

A una solución de (3S,5R)-1-bencil-3-isopropil-5-metilpiperazina (490 mg, 2,109 mmol, 1 equiv.) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 10 %). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (2S,6R)-2-isopropil-6-metilpiperazina (220 mg, 73 %) como un aceite incoloro. **LCMS** (ES, *m/z*): 143 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 264

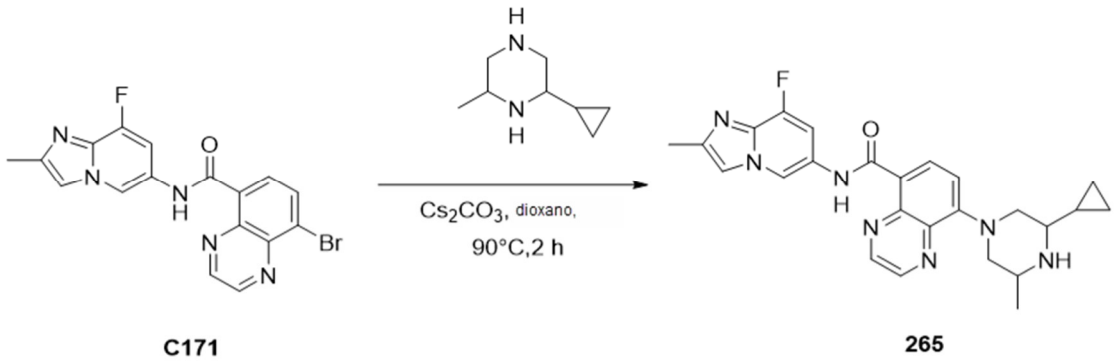


C171 **264**

Una solución de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (180 mg, 0,450 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió (2S,6R)-2-isopropil-6-metilpiperazina (95,97 mg, 0,675 mmol, 1,5 equiv.), Cs_2CO_3 (366,35 mg, 1,125 mmol, 2,5 equiv.), RuPhos (41,98 mg, 0,090 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (37,62 mg, 0,045 mmol, 0,1 equiv.) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (90 %) para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (Condición 13, Gradiente 1) para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-8-[(3S,5R)-3-isopropil-5-metilpiperazin-1-il]quinoxalina-5-carboxamida (30 mg, 12 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 462 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,53 (t, *J* = 14,2 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,06 (dt, *J* = 21,3, 12,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,97 (h, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 150: Síntesis del compuesto 265, 266 y 267

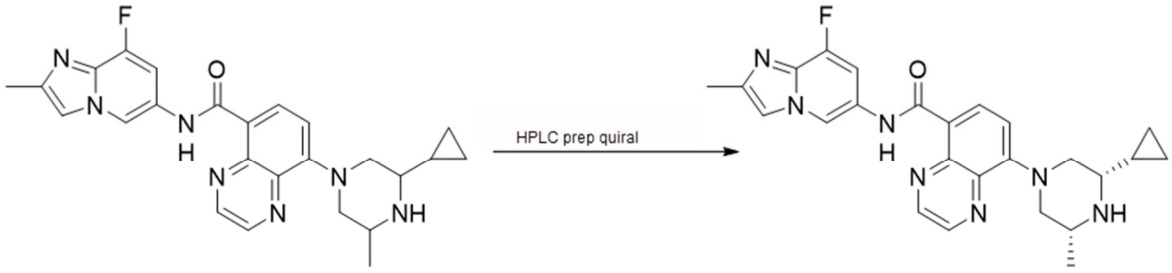
Síntesis del compuesto 265



C171 **265**

A una solución agitada de 8-bromo-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}quinoxalina-5-carboxamida (120 mg, 0,300 mmol, 1,0 equiv.) y 2-ciclopropil-6-metilpiperazina (63,1 mg, 0,450 mmol, 1,5 equiv.) en dioxano (2,4 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (488,5 mg, 1,500 mmol, 5,0 equiv.) y Ruphos (28,0 mg, 0,060 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (25,1 mg, 0,030 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2 /MeOH (10:1) para proporcionar 8-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalin-5-carboxamida (130 mg, 90 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 266

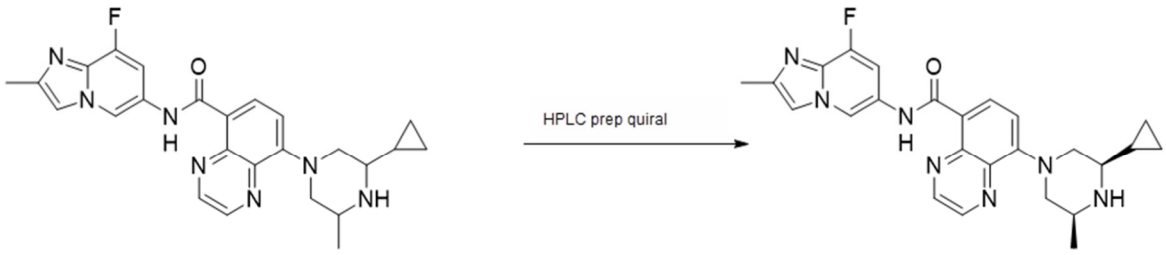


265 **266**

Se purificaron 130 mg de 8-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalin-5-carboxamida mediante HPLC de preparación quiral (Condición 4, Gradiente 1) para producir 8-((3S,5R)-3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalin-5-carboxamida (41,6 mg, 32 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 460 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (d, *J* =

1,6 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 34,2, 11,5 Hz, 2H), 3,02 (q, *J* = 6,2, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,75 (tq, *J* = 8,4, 4,9, 4,3 Hz, 1H), 0,48-0,38 (m, 2H), 0,31 (qd, *J* = 10,0, 9,2, 6,0 Hz, 2H).

Síntesis del compuesto 267

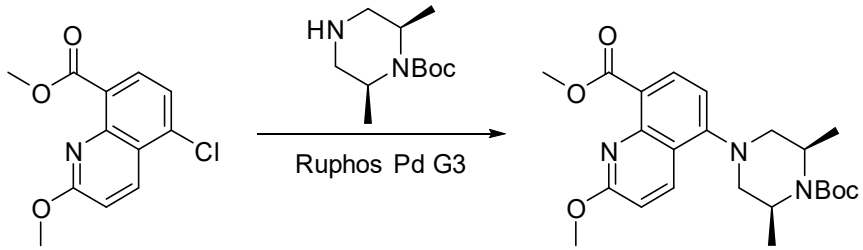


265 **267**

Se purificaron 130 mg de 8-(3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalin-5-carboxamida mediante HPLC de preparación quiral (Condición 4, Gradiente 1) para producir 8-((3R,5S)-3-ciclopropil-5-metilpiperazin-1-il)-N-(8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)quinoxalin-5-carboxamida (45,8 mg, 35,23 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 460 [M+H] $^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 9,26 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 12,5, 1,7 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 34,2, 11,5 Hz, 2H), 3,02 (q, *J* = 6,2, 5,3 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 0,75 (tq, *J* = 8,4, 4,9, 4,3 Hz, 1H), 0,48-0,38 (m, 2H), 0,31 (qd, *J* = 10,0, 9,2, 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 151: Síntesis del compuesto 268

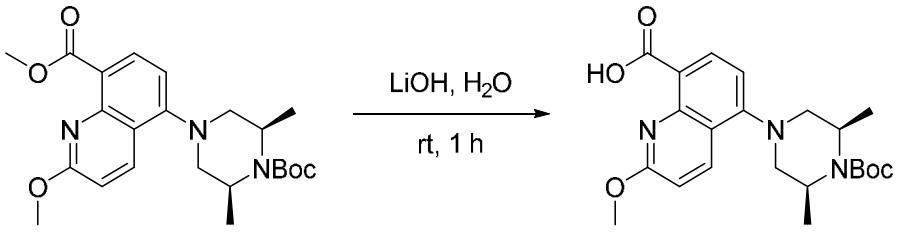
Síntesis del intermedio C216



C216

A una solución de 5-cloro-2-metoxiquinolina-8-carboxilato de metilo (500 mg, 1,987 mmol, 1 equiv.) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (851 mg, 3,974 mmol, 2,0 equiv.) en dioxano (10 ml) se añadieron Cs_2CO_3 (1941 mg, 5,961 mmol, 3,0 equiv.), RuPhos (185,4 mg, 0,397 mmol, 0,2 equiv.) y RuPhos Palladacycle Gen.3 (166,1 mg, 0,199 mmol, 0,1 equiv.). Después de agitar durante 1 h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 7, Gradiente 1) para proporcionar 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxiquinolina-8-carboxilato de cis-metilo (696 mg, 82 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 430 [M-H] $^-$

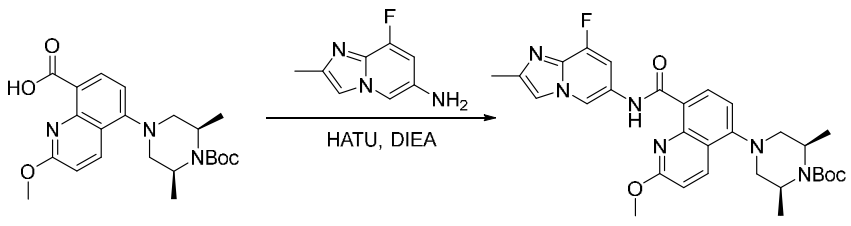
Síntesis del intermedio C217



C216 **C217**

Una solución de 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxiquinolina-8-carboxilato de cis-metilo (700 mg, 1,630 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3 ml), H_2O (3 ml) y THF (3 ml) se trató con LiOH•H_2O (410,3 mg, 9,780 mmol, 6,0 equiv.) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 2 con HCl 2 M. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con H_2O (2 x 10 ml) para proporcionar ácido cis-5-((3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il) -2-metoxiquinolin-8-carboxílico (640 mg, 95 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 416 [M-H] $^-$

Síntesis del intermedio C218

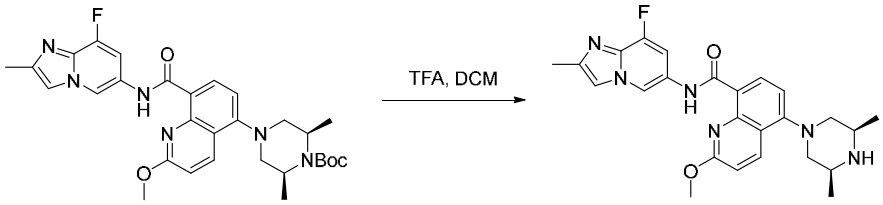


C217 **C218**

A una solución agitada de ácido cis-5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-2-metoxiquinolin-8-carboxílico (200 mg, 0,481 mmol, 1 equiv.) y HATU (219,6 mg, 0,577

mmol, 1,2 equiv.) en DMF (4 ml) se añadieron DIEA (187 mg, 1,443 mmol, 3,0 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (95,4 mg, 0,577 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (10 ml). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con H_2O (3 x 5 ml) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (210 mg, 77 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 563 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 268

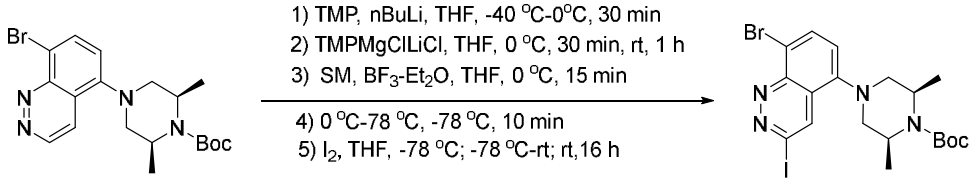


C218 **268**

Una solución de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-2-metoxiquinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de cis-terc-butilo (100 mg, 0,178 mmol, 1 equiv) y TFA (0,4 mL) en DCM (4 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se basificó a pH 8 con NH_3 (g) en MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa (Condición 6, Gradiente 1) para proporcionar 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-2-metoxiquinolin-8-carboxamida (50 mg, 61 %) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 463 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 8,8, 3,9 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,8, 3,4 Hz, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 10,9 Hz, 5H), 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 152: Síntesis del compuesto 273

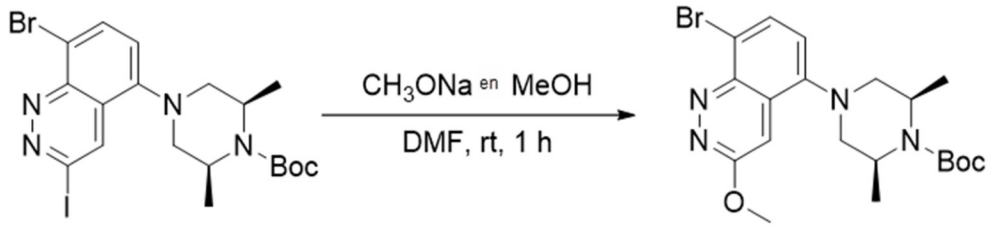
Síntesis del intermedio C219



C219

En un matraz Schlenk lavado con nitrógeno, se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,79 g, 5,594 mmol, 1,1 equiv.) en THF (10 ml). Esta solución se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota n-BuLi (2,24 ml, 5,594 mmol, 1,1 equiv.). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego se añadió gota a gota una solución de complejo de cloruro de litio y cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio en THF (1 M) (5,59 ml) a la solución de LiTMP. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se cargó un matraz Schlenk lavado con nitrógeno seco con (2R,6S)-4-(8-bromocinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,848 mmol, 1,0 equiv.) y THF seco (30 ml). La solución se enfrió a 0 ºC, donde se añadió gota a gota $BF_3.Et_2O$ seco (0,38 g, 5,594 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se enfrió a -78 °C, donde se añadió gota a gota $TMP_2Mg·2LiCl$.La mezcla de reacción se agitó durante 10 min más. A la mezcla anterior se añadió I_2 (1,45 g, 5,714 mmol, 2,0 equiv.) a -78 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (ac.) (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 (ac.) (1 x 200 ml) y agua (1 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 37%) como un sólido. **LCMS** (ES, *m/z*): 547 $[M-H]^-$

Síntesis del intermedio C220

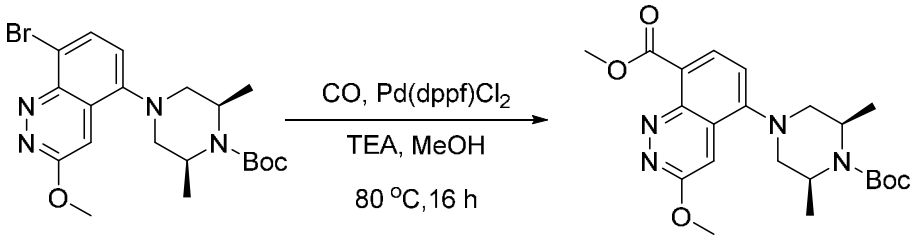


C219 **C220**

A una mezcla agitada de (2R,6S)-4-(8-bromo-3-yodocinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg, 1,005 mmol, 1 equiv.) en DMF (11 ml) se añadieron NaOMe (362,0 mg, 2,010 mmol, 2 equiv.) en MeOH (30 %, p/p) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante

se diluyó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (3:1) para proporcionar (2R,6S)-4-(8-bromo-3-metoxicinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 77 %) como un aceite. **LCMS** (ES, m/z): 451 $[M+H]^+$

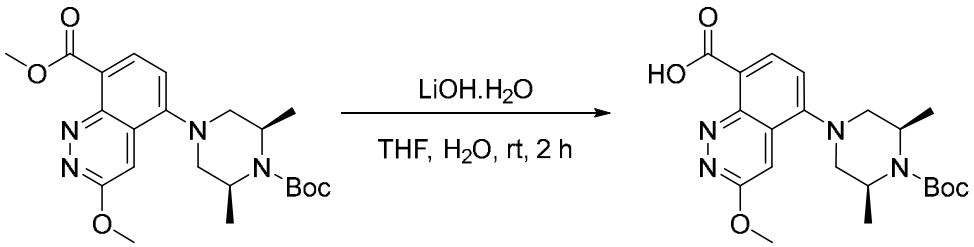
Síntesis del intermedio C221



C220 **C221**

A una solución de (2R,6S)-4-(8-bromo-3-metoxicinolin-5-il)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,775 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de MeOH se añadieron TEA (235,4 mg, 2,325 mmol, 3 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (56,7 mg, 0,078 mmol, 0,1 equiv.) en un tanque de presión. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 3 min y luego se presurizó a 1 MPa con monóxido de carbono a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos insolubles. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para producir 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxilato de metilo (300 mg, 90 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 431 $[M+H]^+$

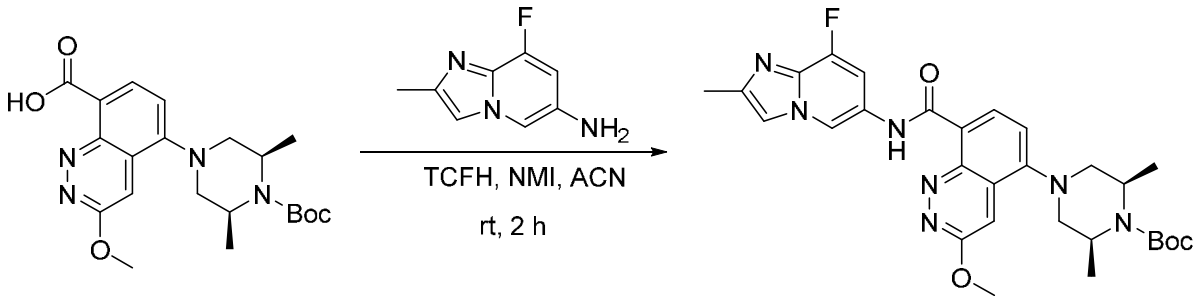
Síntesis del intermedio C222



C221 **C222**

A una solución agitada de 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxilato de metilo (300 mg, 0,697 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml) y H_2O (3 ml) se añadió $LiOHH_2O$ (146,2 mg, 3,485 mmol, 5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 50 ºC. La mezcla se acidificó a pH 4 con HCl (2M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-metoxicinolina-8-carboxílico (280 mg, 96 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 417 $[M+H]^+$

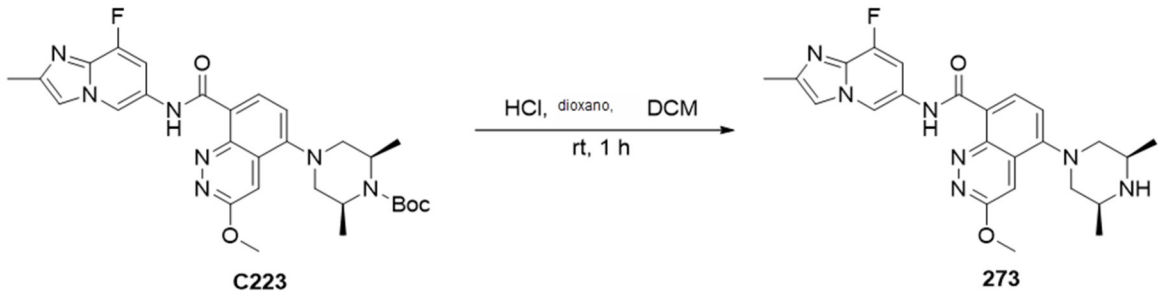
Síntesis del intermedio C223



C222 **C223**

A una mezcla agitada de ácido 5-[(3R,5S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-metoxicinolin-8-carboxílico (280 mg, 0,672 mmol, 1 equiv.) y 8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-amina (133,3 mg, 0,806 mmol, 1,2 equiv.) en ACN (5,6 ml) se añadieron NMI (220,8 mg, 2,688 mmol, 4 equiv.) y TCFH (283,0 mg, 1,008 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con acetonitrilo (2 x 5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/EA (1/3) para proporcionar (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxicinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 74 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 564 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto 273



C223 273

A una mezcla agitada de (2R,6S)-4-[8-({8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}carbamoil)-3-metoxicinolin-5-il]-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,479 mmol, 1,00 equiv) en DCM (6 mL) se añadió gota a gota HCl(gas) en 1,4-dioxano (2 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones (columna, gel de sílice C18, XBridge, 19 x 150 mm; fase móvil, MeCN en agua (0,05 % NH_3H_2O), gradiente del 25 % al 55 % en 7 min; detector, UV 254 nm) para producir 5-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-N-{8-fluoro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il}-3-metoxicinolina-8-carboxamida (70 mg, 32 %) como un sólido. **LCMS** (ES, m/z): 464 $[M+H]^+$ **^{1}H RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,11-3,10 (m, 2H), 2,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 1,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 153: Ensayo de empalme ejemplar para monitorear los niveles de expresión de variantes de empalme

Los compuestos descritos en este documento se usaron para modular la abundancia de transcripciones de ARN en las células. La expresión de un ARNm diana se midió detectando la formación de una unión exón-exón en la transcripción canónica (CJ). Se detectó un evento de inclusión de exón mediado por un compuesto al observar un aumento en la formación de una nueva unión con un exón alternativo (AJ). Se utilizaron ensayos de qPCR en tiempo real para detectar estos interruptores de empalme e interrogar la potencia de varios compuestos hacia diferentes genes diana. Se desarrolló un ensayo de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) de alto rendimiento para medir estas dos isoformas del ARNm (CJ y AJ) para genes ejemplares, como HTT, SMN2 y MYB, junto con un gen de control, GAPDH o GUSB o PPIA, utilizados para la normalización. Brevemente, la línea celular A673 o K562 se trató con diversos compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I), (I) o (III)). Después del tratamiento, los niveles de las dianas de ARNm de HTT, MYB o SMN2 se

determinaron a partir de cada muestra de lisado celular mediante síntesis de ADNc seguida de qPCR.

Materiales:

Kit de 1 paso Células-a-C_T : ThermoFisher A25602, reactivo de lisis Células-a-C_T : ThermoFisher 4391851C, Mezcla maestra de 1 paso virus rápido TaqMan™: ThermoFisher 4444436

GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E (ensayo: Hs99999905_m1): utilizado para líneas celulares K562/suspensión

GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E (ensayo: Hs99999908_m1): utilizado para líneas celulares K562/suspensión

PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E (ensayo: Hs99999904_m1): utilizado para líneas celulares adherentes/A673

Secuencias de sonda/cebador

Unión canónica (CJ)

HTT Cebador 1: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

HTT Cebador 2: GCCTGGAGATCCAGACTCA

HTT CY5-Sonda: /5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

MYB Cebador 1: CCTCATTGGTCACAAATTGACTG

MYB Cebador 2: TGGAGAGCTTTCTAAGATTGACC

MYB CY5-Sonda: /5Cy5/AGGAAAATACTGTTTTTAGAACCCCAG/3IAbRQSp/

Unión alternativa (AJ)

HTT Cebador 1: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

HTT Cebador 2: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

HTT FAM-Sonda: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

MYB Cebador 1: CAACACCATTTCATAGAGACCAGAC

MYB Cebador 2: GTTCTAAAATCATCCCTTGGCTTCTAAT

MYB FAM-Sonda: /56-FAM/AAATACTGT/ZEN/ATAGGACCTCTTCTGACATCC/3IABkFQ/

Descripción

La línea celular A673 se cultivó en DMEM con FBS al 10 %. Las células se diluyeron con medio de crecimiento completo y se sembraron en placas de 96 pocillos (15 000 células en 100 ul de medio por pocillo). La placa se incubó a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 24 horas para permitir que las células se adhirieran. Se realizó una dilución en serie triple de 11 puntos de los compuestos en DMSO y luego se diluyó en medio en una placa intermedia. Los compuestos se transfirieron desde la placa intermedia a la placa celular con la dosis superior a una

concentración final de 10 uM en el pocillo. La concentración final de DMSO se mantuvo en o por debajo del 0,25 %. La placa celular se devolvió a la incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 24 horas más.

La línea celular K562 se cultivó en IMDM con FBS al 10 %. Para K562, las células se diluyeron con medio de crecimiento completo y se sembraron en una placa de 96 pocillos (50 000 células en 50 ul de medio por pocillo) o en una placa de 384 pocillos (8000-40 000 células en 45 ul de medio por pocillo). Se realizó una dilución en serie triple de 11 puntos de los compuestos en DMSO y luego se diluyó en medio en una placa intermedia. El compuesto se transfirió desde la placa intermedia a la placa celular con la dosis superior a una concentración final de 10 uM en el pocillo. La concentración final de DMSO se mantuvo en o por debajo del 0,25 %. El volumen final fue de 100 uL para placas de 96 pocillos y de 50 uL para placas de 384 pocillos. Luego se colocó la placa celular en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO2 durante 24 horas.

Luego, las células se lavaron suavemente con 50 uL - 100 uL de PBS frío antes de proceder a la adición del tampón de lisis. Se agregaron a cada pocillo entre 30 µl y 50 µl de tampón de lisis a temperatura ambiente con ADNasa I (y opcionalmente ARNsina). Las células se agitaron/mezclaron completamente a temperatura ambiente durante 5 a 10 minutos para que se produjera la lisis y luego se agregaron 3 uL – 5 uL de solución de parada a temperatura ambiente y los pocillos se agitaron/mezclaron nuevamente. Después de 2 a 5 minutos, la placa de lisado celular se transfirió a hielo para preparar la reacción de RT-qPCR. Los lisados también podrían congelarse a -80 °C para su uso posterior.

En algunos casos, se utilizó un tampón de lisis directa. Se añadió directamente un volumen apropiado de tampón de lisis 3X (Tris 10 mM, NaCl 150 mM, Igepal al 1,5 %-2,5 % y ARNsin 0,1-1 U/uL, pH 7,4) a las células K562 o A673 en el medio y se mezcló pipeteando 3 veces. Luego, las placas se incubaron a temperatura ambiente con agitación/balanceo durante 20 a 50 minutos para permitir que se produjera la lisis. Después de este tiempo, la placa de lisado celular se transfirió a hielo para prepararla para las reacciones de RT-qPCR. Los lisados también podrían congelarse a -80 °C para su uso posterior.

Para configurar reacciones de RT-qPCR de 10 uL, los lisados celulares se transfirieron a placas de qPCR de 384 pocillos que contenían la mezcla maestra de acuerdo con la siguiente tabla. Las placas se sellaron, se agitaron suavemente y se centrifugaron antes de la ejecución. Los volúmenes se ajustaron en consecuencia en algunos casos en donde la reacción se llevó a cabo en 20 uL. La siguiente tabla resume los componentes de las reacciones de RT-qPCR:

Componente	**1X**

Mezcla de RT-qPCR de 1 paso Taqman (4X)	2,5
Cebadores 20X AJ+Sonda (FAM)	0,5
Cebadores 20X CJ+Sonda (CY5)	0,5
Control PPIA 20X (VIC)	0,5
Lisado celular (1X)	1-2
H_2O	4-5
Volumen total	**10**

La reacción RT-qPCR se realizó utilizando un QuantStudio (ThermoFisher) en las siguientes condiciones de ciclo rápido. Todas las muestras y estándares se analizaron al menos por duplicado. En algunos casos, se completó el paso a temperatura ambiente (RT) de 5 a 10 minutos para todas las placas antes de continuar con la qPCR. La siguiente tabla resume el ciclo de PCR:

Paso	**# ciclos**	**Temp.**	**Tiempo**
paso RT	1	50 °C	5 min
Inactivación RT/desnaturalización inicial	1	95 °C	20 seg
Amplificación	40	95 °C	3 seg
		60 °C	30 seg

El análisis de los datos se realizó determinando primero el ΔCt frente al gen de mantenimiento. Luego, este ΔCt se normalizó frente al control de DMSO (ΔΔCt) y se convirtió a RQ (cuantificación relativa) utilizando la ecuación 2^(-ΔΔCt). Luego, las RQ se convirtieron en una respuesta porcentual estableciendo arbitrariamente una ventana de ensayo de 3,5 y 4,0 ΔCt para HTT-CJ y MYB-CJ respectivamente y una ventana de ensayo de 9 y 3 ΔCt para HTT-AJ y MYB-AJ en formato de 96 pocillos (50 000 células K562/pocillo y 15 000 células A673 por pocillo) y una ventana de ensayo de 3 y 4 ΔCt para HTT-CJ y MYB-CJ respectivamente y una ventana de ensayo de 5 y 3 ΔCt para HTT-AJ y MYB-AJ respectivamente en Formato de 384 pocillos (ejemplo de 8000 células K562/pocillo). Estas ventanas de ensayo corresponden a la modulación máxima observada a altas concentraciones de los compuestos más activos. Luego, el porcentaje de respuesta se ajustó a la ecuación logística de 4 parámetros para evaluar la dependencia de la concentración del tratamiento compuesto. El aumento en el ARNm de AJ se informa como AC_{50} (la concentración del compuesto tiene una respuesta del 50 % en el

aumento de AJ), mientras que la disminución en los niveles de ARNm de CJ se informa como IC_{50} (la concentración del compuesto tiene una respuesta del 50 % en la disminución de CJ).

Un resumen de estos resultados se ilustra en la Tabla 4, en donde “A” representa una AC_{50}/IC_{50} de menos de 100 nM; "B" representa una AC_{50}/IC_{50} de entre 100 nM y 1 μM; y "C" representa una AC_{50}/IC_{50} de entre 1 μM y 10 μM; y "D" representa una AC_{50}/IC_{50} superior a 10 μM.

Tabla 4: Modulación del empalme de ARN mediante compuestos ejemplares

Compuesto n.°	**HTT CJ IC_{50} (nM)**	**HTT AJ AC_{50} (nM)**	**MYB CJ IC_{50} (nM)**	**MYB AJ AC_{50} (nM)**
100	B	B	B	B
105	C	C	B	B
108	C	C	B	B
109	C	C	C	C
111	C	C	B	B
113	C	C	C	B
115	D	D	D	D
116	D	D	D	D
118	B	B	B	B
119	C	C	C	C
120	D	D	B	B
121	D	D	B	C
123	C	C	C	C
125	C	C	B	B
126	D	D	D	D
127	C	C	B	C
128	B	B	A	A
129	C	C	B	B
130	C	C	A	B
131	C	C	B	B
132	C	C	B	B
133	C	C	C	B
134	C	C	B	B
137	B	B	A	A

138	C	C	B	B
140	C	C	B	B
141	C	C	B	B
146	B	B	A	A
147	C	C	A	A
148	C	C	C	C
149	C	C	A	B
150	C	C	B	B
151	C	C	A	B
152	C	C	B	B
153	B	B	A	A
154	C	C	B	B
155	D	D	C	C
156	D	D	C	C
159	B	B	A	A
161	C	C	A	A
162	C	C	A	A
163	D	D	C	C
164	D	D	B	B
165	C	B	A	A
166	D	D	D	D
167	C	D	B	B
168	D	D	C	C
169	C	C	A	A
172	D	D	B	A
173	D	D	A	A
176	D	D	B	B
177	B	B	B	B
178	D	D	B	B
179	C	C	A	A
181	D	D	B	C
182	D	D	D	D
183	C	C	A	A

185	D	D	B	B
186	C	C	A	A
187	C	C	A	A
189	B	B	A	B
190	C	C	B	A
191	B	B	A	B
192	C	C	C	C
193	D	D	B	B
194	C	C	A	B
196	C	C	B	B
197	C	C	B	B
199	D	D	B	A
200	B	B	A	A
202	D	D		B
204	D	D	C	D
205	B	B	A	A
206	B	B	B	B
207	B	C	A	A
208	C	C	A	A
214	B	C	A	B
215	B	C	B	B
216	C	D	B	A
217	-	-	A	A
218	D	C	A	A
219	C	C	A	A
220	C	C	A	A
221	C	C	C	C
223	B	B	A	A
225	D	D	A	B
226	D	D	C	D
227	D	D	C	C
228	B	B	A	B
229	D	D	B	A

230	C	D	D	D
231	C	C	A	A
232	C	C	B	B
233	C	C	B	B
234	C	C	B	B
238	C	C	A	A
239	C	C	A	B
240	A	B	A	B
242	D	D	B	C
244	B	B	A	A
246	C	C	B	B
248	C	D	B	B
250	D	D	B	C
252	D	D	B	B
253	C	C	A	A
255	B	B	B	B
256	C	C	C	C
257	C	C	B	C
258	B	B	B	B
259	B	B	A	A
260	B	C	B	B
261	C	C	A	A
262	B	B	B	B
264	D	D	C	B
266	C	B	A	A
267	D	D	B	B
268	C	C	B	A
270	C	C	B	A
273	B	B	B	B
275	D	D	D	D
277	B	C	A	A
279	D	D	A	B
281	D	D	C	C

283	B	B	A	B
285	C	C	B	C
287	D	D	C	D
288	C	C	A	A
290	D	D	C	D
292	D	D	C	D
294	C	D	B	B
296	B	B	A	A
298	D	D	B	B
300	B	B	A	A
302	C	C	B	B
304	C	D	A	A
306	D	D	B	B
308	D	D	C	C
310	D	D	B	B
312	C	C	A	A
313	C	C	A	A
315	D	C	B	C
316	D	C	B	C
335	C	D	B	B
336	C	C	B	B
339	C	C	B	C
340	C	C	B	B
341	C	C	B	B
342	D	D	D	D
343	C	C	C	C
344	D	D	C	D
345	C	C	B	B
350	D	D	C	C
351	C	D	B	B
352	C	C	B	B
353	D	D	D	D
354	B	B	B	B

355	D	C	B	B
356	C	D	C	C
357	D	D	D	C
358	D	D	D	D
359	D	D	B	B
360	D	D	D	D
361	C	C	B	A
362	C	C	B	B
363	C	C	B	B
364	B	C	B	B
365	B	C	B	B
366	C	C	B	B
367	C	C	C	C
368	C	C	A	A
369	C	C	B	B
370	D	D	C	D
371	B	B	B	A
372	D	D	C	C
373	D	D	B	C
374	C	C	B	B
375	C	C	B	B
376	D	D	B	B
377	C	C	A	A
378	B	B	A	A
379	C	C	B	B
380	B	B	A	A
381	D	D	B	B
382	C	C	B	A
383	C	C	B	B
384	C	C	A	A
385	C	C	A	A
386	B	B	A	A
387	C	C	A	A

Se llevaron a cabo estudios adicionales para un panel más grande de genes utilizando el protocolo proporcionado anteriormente. La unión entre los exones flanqueantes dirección arriba y dirección abajo se utilizó para diseñar ensayos de qPCR de unión canónica. Al menos uno del cebador directo, el cebador inverso o la sonda de nucleasa 5' marcada con CY5 (con extintor 3' como ZEN/Iowa Black FQ) se diseñó para superponerse con la unión del exón para capturar el transcrito de ARNm de CJ. Se utilizó BLAST para confirmar la especificidad del conjunto de sondas y durante su diseño se consideran parámetros como la temperatura de fusión, el contenido de GC, el tamaño del amplicón y la formación del dímero del cebador. Los datos de la disminución en los niveles de ARNm de CJ para cuatro genes ejemplares (HTT, SMN2, MYB y Diana C) analizados en este panel se informan como IC_{50} (concentración del compuesto que tiene una respuesta del 50 % en la disminución de CJ).

En las Tablas 5A y 5B se ilustra un resumen de los resultados del panel, en donde "A" representa una IC_{50} inferior a 100 nM; "B" representa una IC_{50} de entre 100 nM y 1 µM; y "C" representa una IC_{50} de entre 1 µM y 10 µM; y "D" representa una IC_{50} superior a 10 µM.

Tabla 5A: Modulación del empalme de ARN mediante compuestos ejemplares

Compuesto n.°	**HTT IC_{50} (nM)**	**MYB IC_{50} (nM)**	**SMN2 IC_{50} (nM)**	**Diana C IC_{50} (nM)**
100	B	B	B	B
105	C	B	A	D
108	C	B	A	C
109	C	C	B	
111	C	B	A	C
113	C	C	B	C
115	D	D	D	D
116	D	D	D	D
118	B	B	A	B
119	C	C	A	C
120	D	B	A	D
121	D	B	B	D
123	C	C	C	C
125	C	B	A	C
126	D	D	D	D
127	C	B	A	C

128	B	A	A	C
129	C	B	A	-
130	C	A	A	-
131	C	B	A	C
132	C	B	A	D
133	C	C	A	C
134	C	B	A	C
137	B	A	A	B
138	C	B	A	C
140	C	B	A	D
141	C	B	A	C
146	B	A	A	D
147	C	A	A	C
148	C	C	C	C
149	C	A	A	C
150	C	B	A	C
151	C	A	A	D
152	C	B	A	D
153	B	A	A	C
154	C	B	A	C
155	D	C	B	D
156	D	C	B	D
159	B	A	A	C
161	C	A	A	C
162	C	A	A	C
163	D	C	A	D
164	D	B	A	D
165	C	A	A	C
166	D	D	D	D
167	C	B	A	D
168	D	C	B	D
169	C	A	A	C
172	D	B	A	C

173	D	A	A	C
176	D	B	A	D
177	B	B	B	B
178	D	B	A	D
179	C	A	A	D
181	D	B	A	D
182	D	D	C	D
183	C	A	A	D
185	D	B	A	D
186	C	A	A	D
187	C	A	A	D
189	B	A	A	C
190	C	B	A	C
191	B	A	A	D
192	C	C	B	C
193	D	B	A	D
194	C	A	A	C
196	C	B	A	C
197	C	B	A	D
199	D	B	A	D
200	B	A	A	B
202	D	-	A	D
204	D	C	A	D
205	B	A	A	B
206	B	B	A	B
207	B	A	A	D
208	C	A	A	D
214	B	A	A	C
215	B	B	A	C
216	C	B	A	D
217		A	A	B
218	D	A	A	D
219	C	A	A	C

220	C	A	A	C
221	C	C	A	C
223	B	A	A	B
225	D	A	A	D
226	D	C	A	D
227	D	C	A	D
228	B	A	A	B
229	D	B	A	D
230	C	D	D	D
231	C	A	A	D
232	C	B	A	C
233	C	B	A	C
234	C	B	A	C
238	C	A	A	C
239	C	A	A	C
240	A	A	A	B
242	D	B	A	D
244	B	A	A	B
246	C	B	A	D
248	C	B	A	C
250	D	B	A	D
252	D	B	A	D
253	C	A	A	D
255	B	B	B	B
256	C	C	C	C
257	C	B	A	C
258	B	B	A	B
259	B	A	A	C
260	B	B	A	C
261	C	A	A	C
262	B	B	A	B
264	D	C	A	D
266	C	A	A	D

267	D	B	A	C
268	C	B	A	C
270	C	B	A	D
273	B	B	A	B
275	D	D	D	D
277	B	A	A	C
279	D	A	A	D
281	D	C	C	D
283	B	A	A	B
285	C	B	B	C
287	D	C	C	D
288	C	A	A	C
290	D	C	D	D
292	D	C	C	D
294	C	B	A	D
296	B	A	A	C
298	D	B	A	D
300	B	A	A	B
302	C	B	A	C
304	C	A	A	D
306	D	B	A	D
308	D	C	B	D
310	D	B	A	D
312	C	A	A	D
313	C	A	A	C
315	D	B	A	D
316	D	B	A	D
335	C	B	A	D
336	C	B	A	C
339	C	B	A	C
340	C	B	A	C
341	C	B	A	C
342	D	D	B	D

343	C	C	B	C
344	D	C	B	D
345	C	B	A	C
350	D	C	B	D
351	C	B	A	C
352	C	B	A	C
353	D	D	B	D
354	B	B	B	B
355	D	B	A	D
356	C	C	B	D
357	D	D	B	D
358	D	D	D	D
359	D	B	A	D
360	D	D	C	D
361	C	B	A	C
362	C	B	A	C
363	C	B	A	C
364	B	B	A	C
365	B	B	A	C
366	C	B	A	C
367	C	C	B	C
368	C	A	A	C
369	C	B	A	C
370	D	C	B	D
371	B	B	A	C
372	D	C	B	D
373	D	B	A	D
374	C	B	A	C
375	C	B	A	C
376	D	B	A	D
377	C	A	A	D
378	B	A	A	B
379	C	B	A	D

380	B	A	A	B
381	D	B	A	D
382	C	B	A	C
383	C	B	A	C
384	C	A	A	D
385	C	A	A	D
386	B	A	A	B
387	C	A	A	C

Tabla 5B.

Compuesto n.°	HTT IC_{50} (nM)	MYB IC_{50} (nM)	SMN2 IC_{50} (nM)	Diana C IC_{50} (nM)
576	B	A	B	B
577	B	B	C	B
578	B	A	C	C
579	A	A	B	B
583	D	C	D	D
589	B	A	C	C
590	B	B	-	B
591	B	A	C	B
592	B	B	C	C
597	D	B	-	D
601	C	B	-	C
602	D	B	D	D
603	C	B	-	D
604	D	C	D	D
606	C	B	D	C
607	D	C	D	C
608	D	C	D	D
609	C	B	C	C
611	D	B	D	C
612	D	C	D	C

Compuesto n.°	HTT IC_{50} (nM)	MYB IC_{50} (nM)	SMN2 IC_{50} (nM)	Diana C IC_{50} (nM)
613	C	B	D	D
614	D	C	D	D
616	D	C	D	-
617	C	C	C	C
618	D	C	C	C
619	B	A	B	B
620	C	B	C	-
621	B	B	C	C
622	B	A	C	B
624	D	B	D	C
625	C	C	C	C
637	D	D	D	D
638	D	D	A	-
639	C	B	B	C
640	D	B	B	C
641	D	C	D	D
642	D	B	D	D
643	D	D	D	D
647	D	C	D	D
648	D	D	D	D
649	B	B	C	-
650	C	B	D	-
654	B	C	C	-
655	B	A	C	-
656	B	A	C	-
657	D	D	D	D
658	D	D	D	D
659	B	B	C	C
660	B	A	C	C
661	D	C	-	D

Compuesto n.°	HTT IC_{50} (nM)	MYB IC_{50} (nM)	SMN2 IC_{50} (nM)	Diana C IC_{50} (nM)
662	D	D	D	D
663	B	B	D	C
664	D	D	D	-
665	A	A	C	B
666	C	B	C	-
667	D	D	D	-
668	D	C	D	-
669	B	A	D	-
670	C	B	D	-
671	C	B	D	-

Ejemplo 154: Evaluación del efecto de compuestos ejemplares sobre la abundancia de proteínas

Los compuestos descritos en este documento se usaron para detectar efectos sobre la abundancia cuantitativa de proteínas usando un sistema de ensayo HiBit (Promega). La abundancia cuantitativa de proteínas se determinó midiendo los niveles de proteínas de dianas proteicas etiquetadas con HiBit expresados en cultivos celulares mediante luminiscencia utilizando el sistema de detección lítica Nano-Glo HiBiT, que utiliza un formato de ensayo de complementación dividida para reconstituir la enzima NanoBiT para generar una señal luminiscente. Se desarrolló un ensayo de abundancia de proteínas de modo que las dianas de proteínas endógenas pudieran modificarse con la etiqueta peptídica HiBiT y su abundancia pudiera evaluarse después del tratamiento con el compuesto. Brevemente, se trataron líneas celulares K562 que contenían una modificación HiBiT con diversos compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (I), (II) o (III)). Después del tratamiento durante 24 horas, se determinó la abundancia de proteínas de una diana específica midiendo la luminiscencia.

Materiales:

Sistema de detección de líticos Promega Nano-Glo HiBiT (n.° de cat. N3030)

Microplacas Corning tratadas con TC de 384 pocillos (n.º de catálogo 3570)

Clones activados de células diseñadas por Synthego

Tabla 6: Diseño de líneas celulares HiBiT genéticamente modificadas

Línea celular	Gen	Modificación	Secuencia de ARN guía	Ubicación del corte de ARN guía	Secuencia del donante
K562	MYB	HiBiT	GCGCCATGGCCCGAAGACCC	chr6:135,181,526	CGGTGCGGTCCCCGCGGCTCTCGGCGGAGCCCCGCGCCCGCCGCGCCATGgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcGGCAGCTCCGGAGGATCTAGCGGCGCCCGAAGACCCCGGCACAGgtaacggggagccgggcgggcggccgaggg
K562	HTT	HiBiT	CAGCTTTTCCAGGGTCGCCA	chr4:3,074,830	CGAGTCGGCCCGAGGCCTCCGGGGACTGCCGTGCCGGGCGGGAGACCGCCATGgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcGGCAGCTCCGGAGGATCTAGCGGCGCGACCCTGGAAAAGCTGATGAAGGCCTTCGAGTCCCTCAAGTCCTTCCA

Descripción:

Las células se mantuvieron en IMDM con FBS al 10 %. Antes del ensayo, las células se diluyeron con medio de crecimiento libre de fenolftaleína (medio IMDM + 1 % FBS) y se sembraron en una placa de 384 pocillos a una densidad de 10 000 células/pocillo (para cada línea celular enumerada en la Tabla 6). Cada compuesto se preparó como una dilución en serie triple de 10 puntos en DMSO con la dosis superior a una concentración final de 10 µM en el pocillo. Se agregaron células K562 no modificadas a la densidad especificada previamente con DMSO para que sirviera como valor de referencia del ensayo y control positivo (PC), y se agregó DMSO solo con las respectivas líneas celulares modificadas a las columnas de control negativo (NC). La concentración final de DMSO se mantuvo en o por debajo del 0,25 %. Las placas de células tratadas se colocaron en una incubadora a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 24 horas. Después de 24 horas, se agregaron 25 µl de reactivo lítico HiBit completo a cada pocillo a temperatura ambiente (por ejemplo, una placa que requería 10 ml de tampón lítico, 100 µl de proteína LgBiT, 200 µl de sustrato lítico), se agitó durante 5 minutos a 600 RPM y luego se dejó

reposar durante 10 minutos para que la señal se estabilizara antes de leer en un lector de placas Spark Cyto (Tecan) con un tiempo de medición de 500 ms.

Para determinar los efectos de los compuestos sobre la abundancia de proteínas de cada diana en la Tabla 6, se calculó el porcentaje de respuesta para cada línea celular respectiva en cada concentración de compuesto de la siguiente manera:

% respuesta = 100 * (S – PC) / (NC – PC)

Para la respuesta normalizada en cada concentración, se ajustó una regresión logística de cuatro parámetros a los datos y la respuesta se interpoló al valor del 50 % para determinar una concentración para la abundancia de proteínas al 50 % (IC_{50}) del control no tratado.

En la Tabla 7 se ilustra un resumen de los resultados de la abundancia de proteínas, en donde A representa <100 nM; B representa 100-1000 nM; C representa 1000-9999 nM; y D representa más de 10 µM.

Tabla 7.

Compuesto n.°	HTT	MYB	Diana C
101	B	A	B
100	B	B	B
113	C	C	C
103	B	A	C
111	B	A	C
127	C	B	C
137	B	A	B
133	C	B	C
134	C	A	C
128	B	A	B
130	C	A	C
105	C	B	C
139	B	A	C
109	C	C	C
138	C	B	C
108	C	B	D
112	B	A	C
131	B	A	C
126	D	D	D

116	D	D	D
120	D	B	D
141	C	A	C
118	B	A	B
122	C	C	C
123	C	C	C
124	C	A	C
125	C	B	C
115	D	D	D
117	B	A	C
119	C	B	C
146	B	A	C
140	B	A	D
149	C	A	C
150	C	B	C
151	C	A	C
152	C	A	D
153	C	A	C
154	C	A	C
155	D	D	D
156	D	C	D
157	C	A	C
158	B	B	C
159	B	A	C
161	C	A	C
162	B	A	C
163	D	C	D
164	C	B	D
165	B	A	C
166	D	D	D
167	C	B	C
168	D	C	D
169	B	A	C

171	B	A	C
172	D	A	D
173	D	A	D
176	C	B	C
177	B	B	B
178	C	B	D
179	C	A	D
180	D	D	D
181	D	C	D
182	D	D	D
183	B	A	C
186	C	A	C
188	C	A	C
195	B	A	B
189	B	A	C
196	C	A	C
187	C	A	C
190	C	B	C
191	B	A	C
192	C	C	C
193	C	A	C
194	C	A	B
197	B	A	C
198	B	B	B
199	C	A	C
200	A	A	B
208	C	A	C
217	B	A	B
218	C	A	C
220	C	A	C
216	C	A	C
206	B	A	B
219	C	A	C

207	B	A	C
202	C	A	C
203	C	C	C
204	C	B	C
205	B	A	B
223	B	A	B
224	D	A	D
225	D	A	D
226	C	B	C
227	C	B	B
214	C	A	C
215	C	A	C
221	C	B	C
228	B	A	B
229	D	A	D
230	D	D	D
231	C	A	C
232	C	A	C
233	C	A	C
234	C	A	C
238	B	A	C
239	B	A	C
240	A	A	B
242	D	B	D
244	B	A	B
246	C	B	C
248	C	B	D
250	D	B	D
252	C	B	C
253	C	A	C
255	B	B	B
256	C	C	C
257	C	C	C

258	B	A	B
259	B	A	C
260	C	A	C
261	C	A	C
262	B	B	B
263	D	B	D
266	B	A	B
267	C	B	D
268	C	A	C
270	C	B	C
273	B	B	B
275	D	D	D
277	B	A	C
279	C	A	D
281	C	C	C
283	B	A	B
285	C	B	C
287	D	C	D
288	C	A	C
290	D	D	D
292	D	C	C
294	D	B	D
296	B	A	B
298	C	B	C
300	B	A	B
302	C	B	C
304	D	A	D
306	C	B	C
308	D	C	D
310	D	C	D
312	C	A	C
313	B	A	C
315	C	B	C

316	C	B	D
335	C	B	C
339	C	B	C
340	C	B	D
341	C	B	D
342	D	D	D
343	C	C	C
344	D	C	D
345	C	B	C
351	C	B	D
352	C	B	C
353	D	D	D
354	B	B	B
355	C	B	C
356	C	C	C
357	D	C	D
358	D	D	D
359	D	B	D
360	D	D	D
361	C	B	C
362	C	B	C
363	C	A	C
364	B	B	C
365	B	B	C
366	C	B	C
367	C	C	C
368	C	A	C
369	C	B	C
370	D	C	D
371	B	B	B
372	D	C	D
373	C	B	C
374	C	B	C

375	C	B	C
376	C	B	D
377	C	B	C
378	B	A	B

Ejemplo 155: Investigación del efecto de compuestos ejemplares sobre la viabilidad celular

Se analizó la toxicidad de los compuestos descritos en el presente documento en células K562 (leucemia mielógena crónica humana) y SH-SY5Y (neuroblastoma humano) utilizando un ensayo Cell Titer Glo 2.0.

Materiales:

Ensayo de viabilidad celular Promega CellTiter-Glo® 2.0 (n.° de cat. G9241)

Microplacas Corning tratadas con TC de 384 pocillos (n.º de catálogo 3570)

Descripción:

Las células se sembraron en placas a 500 células/pocillo (células K562) en 45 µl de IMDM suplementado con FBS al 10 % en una placa opaca de 384 pocillos. Los pocillos que contenían solo medio se utilizaron como control en blanco. Los compuestos de prueba (por ejemplo, compuestos de la Fórmula (I), (II) o (III)) primero se diluyeron en serie en DMSO y luego se diluyeron 1:100 con IMDM + FBS al 10 %. La concentración final de DMSO fue del 0,1 % en cada pocillo. Las células se incubaron durante 72 horas a 37 °C y 5 % de CO_2 antes de analizarlas con el reactivo Cell Titer Glo 2.0.

En la Tabla 8 se ilustra un resumen de los resultados de la viabilidad, en donde A representa <100 nM; B representa 100-1000 nM; C representa 1000-9999 nM; y D representa más de 10 µM en células K562.

Tabla 8.

Compuesto n.°	**Viabilidad**
101	B
100	B
103	A
111	B
127	C
137	A
133	C
134	B
128	B
130	B
105	B
139	A
138	C
108	B
112	B

131	B
126	D
116	C
120	C
141	C
118	A
122	C
123	C
124	B
125	B
115	D
117	B
119	B
146	A
140	B
149	B
150	B
151	B
152	B
153	B
154	B
155	B
156	C
157	A
158	B
159	A
161	B
162	B
163	C
164	B
165	A
166	D
167	B

168	C
169	A
171	B
172	B
173	B
176	B
177	B
178	C
179	B
181	C
182	D
183	B
186	B
188	B
195	A
189	B
196	A
187	B
190	A
191	B
192	C
193	A
194	A
197	C
198	B
199	B
200	B
208	A
217	B
218	B
220	A
216	C
206	B

219	A
207	B
202	A
203	C
204	A
205	B
223	B
224	B
225	C
226	A
227	A
214	B
215	B
221	B
228	A
229	A
230	D
231	B
232	B
233	A
234	B
238	B
239	B
240	A
242	B
244	A
246	B
248	B
250	B
252	B
253	A
255	B
256	C

257	B
258	B
259	A
260	C
261	B
262	B
263	C
266	B
267	B
268	B
270	B
273	B
277	B
281	C
283	B
285	C
287	D
288	C
290	D
292	D
294	D
296	B
298	C
300	B
302	C
304	B
306	B
308	C
310	C
312	B
313	A
315	B
316	B

335	B
339	B
340	B
341	B
342	C
343	C
344	C
345	B
351	B
352	B
353	C
354	B
355	C
356	C
357	C
358	D
359	B
360	D
361	B
362	B
363	A
364	B
365	B

366	C
367	C
368	B
369	C
370	D
371	A
372	C
373	B
374	B
375	B
376	B
377	B
378	A
379	B
380	B
381	B
382	B
383	B
384	B
385	B
386	A
387	B

EQUIVALENTES Y ALCANCE

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan aquí como referencia. Si hay un conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente memoria descriptiva, prevalecerá la memoria descriptiva. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que se encuentre dentro de la técnica anterior puede excluirse explícitamente de una o más de las reivindicaciones. Debido a que dichas modalidades se consideran conocidas por un experto en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en el presente documento. Cualquier modalidad particular de la invención puede

ser excluida de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, esté o no relacionada con la existencia de la técnica anterior.

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar utilizando nada más que los experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas descritas en la presente. El alcance de las presentes modalidades descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción o los ejemplos anteriores, sino más bien a lo establecido en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

****