(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0149387
(43) 공개일자 2024년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020813
(22) 출원일자(국제) 2022년11월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/050914
(87) 국제공개번호 WO 2023/097007
국제공개일자 2023년06월01일
(30) 우선권주장
63/283,127 2021년11월24일 미국(US)

(71) 출원인
레믹스 테라퓨틱스 인크.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
(72) 발명자
레이놀즈, 도미닉
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
세일러, 마이클, 더블유.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구

전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 **스플라이싱 조절을 위한 화합물 및 방법**

(57) 요 약

본 개시는 특히, 핵산 스플라이싱, 예를 들어, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 화합물 및 관련 조성물뿐만 아니라 이의 사용 방법을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/5025 (2013.01)
A61K 47/545 (2017.08)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자
아그라왈, 아난트, 에이.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
베일란코트, 프레데릭
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
스미스, 피터
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
프라자파티, 수딥
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
호퍼, 앨런, 티.
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
비스코실, 스테판
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100
모로, 베누아
미국, 매사추세츠 02472, 워터타운, 스위트 400, 포지 로드 100

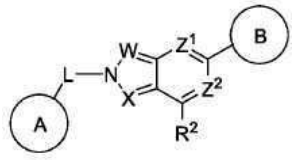
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물,

[화학식 I]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체:

상기 식에서,

A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며,

L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, C(O), 또는 -C(O)N(R^B)-이고, 여기서 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^8로 임의로 치환되고,

W, X, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 C(R^3) 또는 N이되, W 및 X 중 적어도 하나는 N이며,

각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나,

두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되며,

R^2는 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며,

R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며,

각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로

알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며,

각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고,

각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며,

각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고,

각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나,

R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환된 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며,

각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며,

각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고,

각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며,

x는 0, 1, 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 A 및 B는 독립적으로 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 단환식 헤테로아릴 또는 이환식 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는 이환식 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는 질

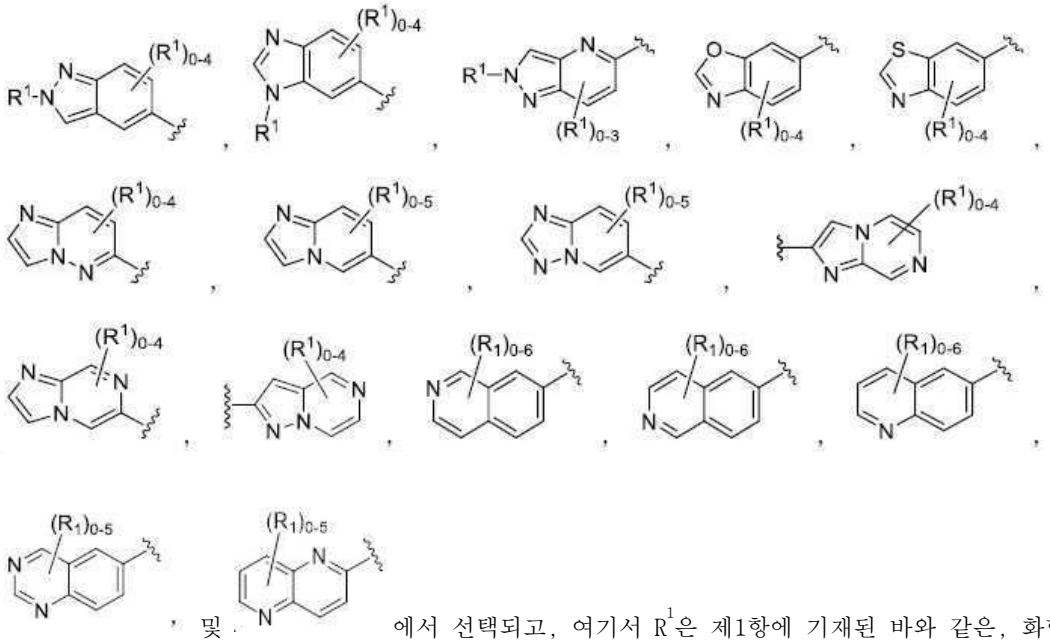
소 함유 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는 5-10원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 7

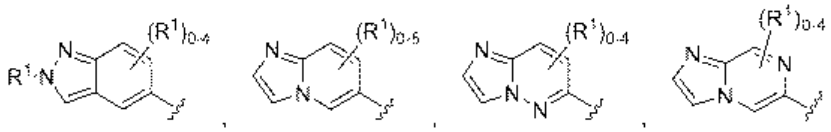
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로



에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 8

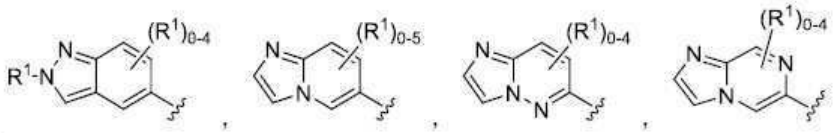
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로



에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 9

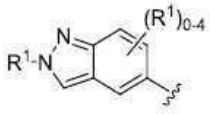
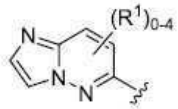
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로



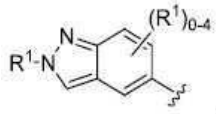
에서 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 알킬, 헤테로알킬 및 할로알킬은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되는, 화합물.

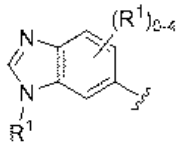
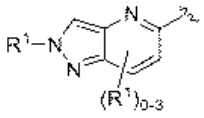
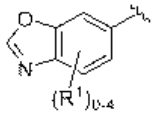
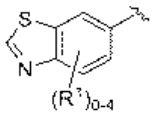
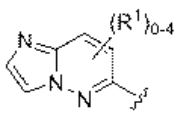
청구항 10

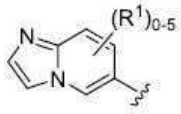
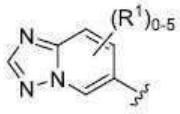
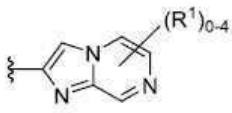
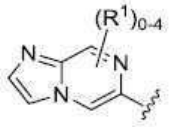
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

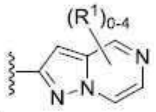

또는 
이고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 11

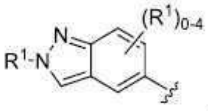
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, A는 
,

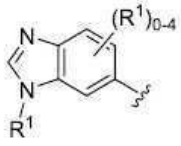
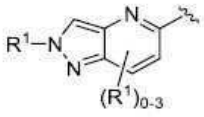
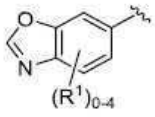
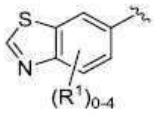
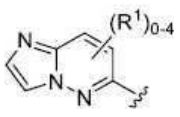

, 
, 
, 
, 
,

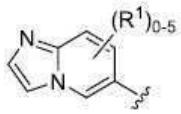
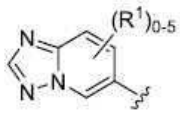
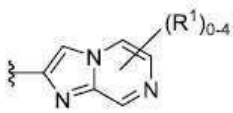
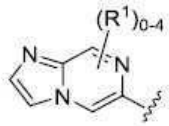

, 
, 
, 
, 및

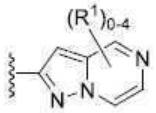

에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 12

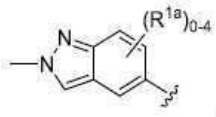
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, B는 
,

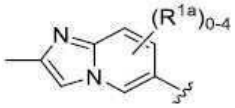
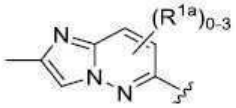
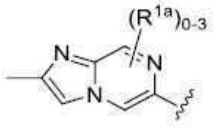

, 
, 
, 
, 
,


, 
, 
, 
, 및

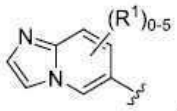

에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

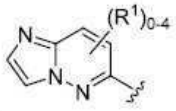
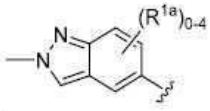
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,

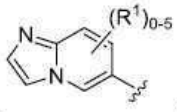
 ,  ,  및 에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되는, 화합물.

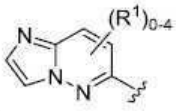
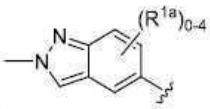
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,

 , 또는  이고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

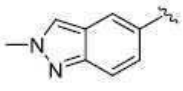
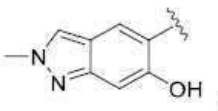
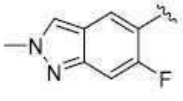
청구항 15

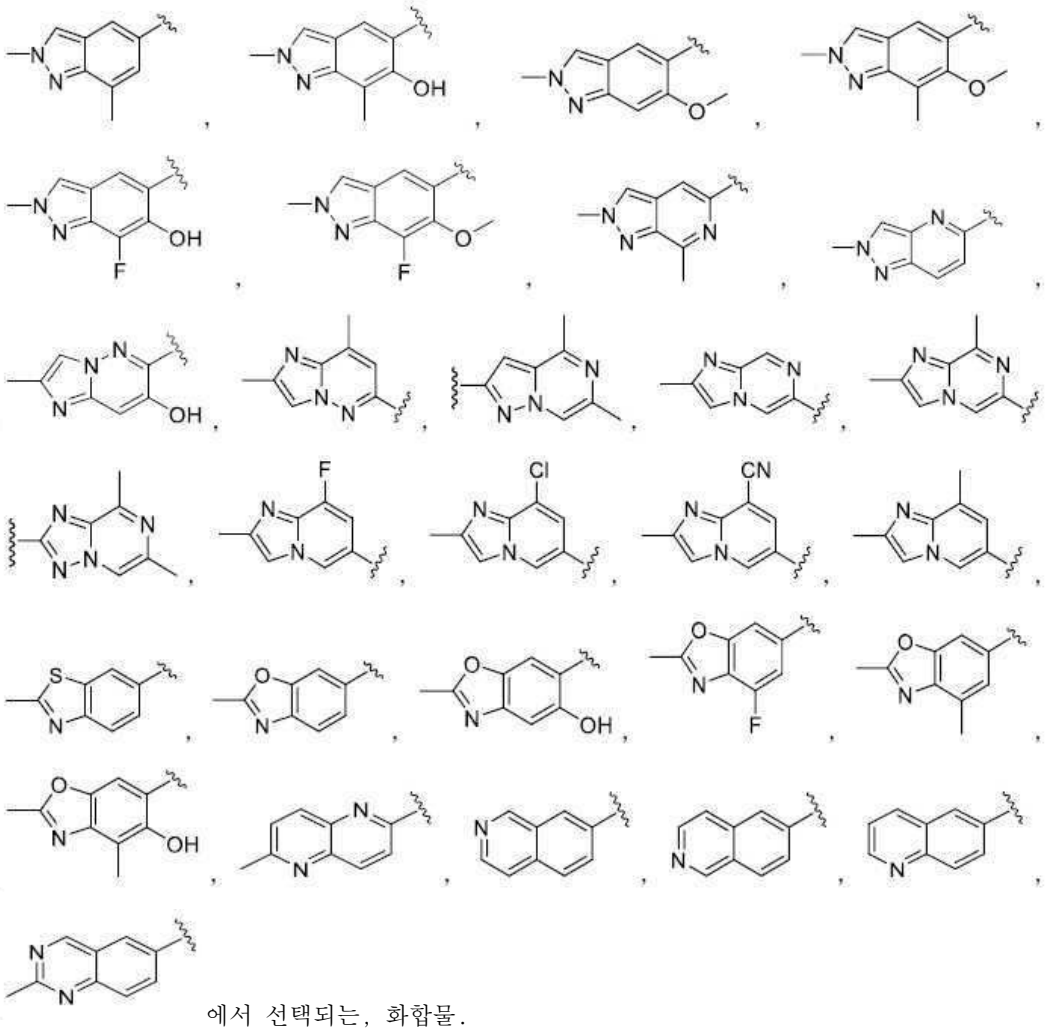
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,

 , 또는  이고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

 ,  ,  ,  ,

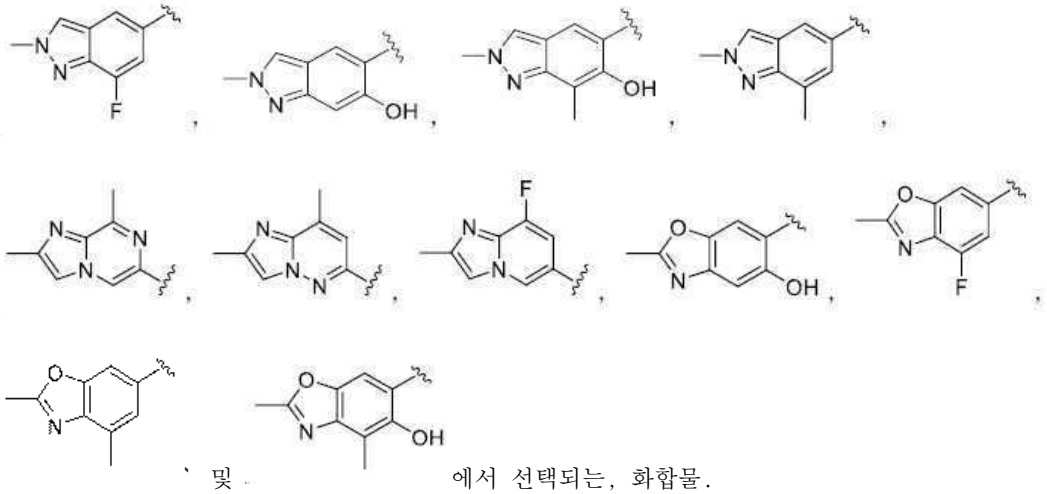


및

에서 선택되는, 화합물.

청구항 17

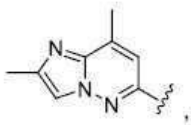
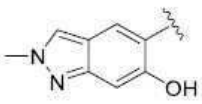
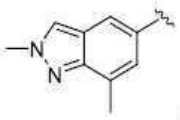
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

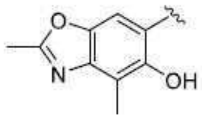


및 에서 선택되는, 화합물.

청구항 18

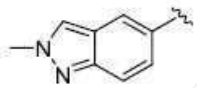
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

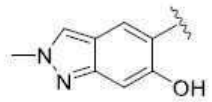
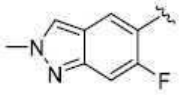
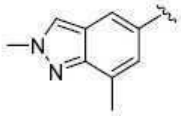
 ,  ,  ,  , 및

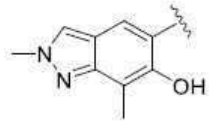
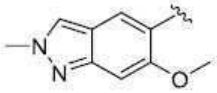
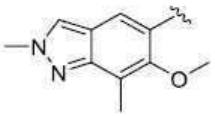


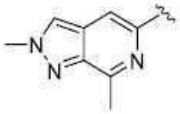
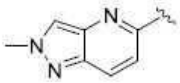
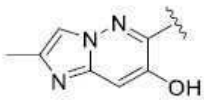
에서 선택되는, 화합물.

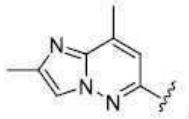
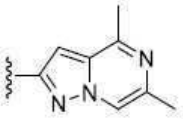
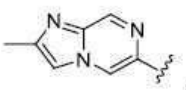
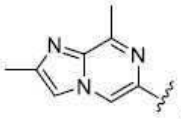
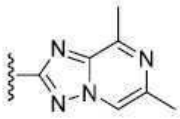
청구항 19

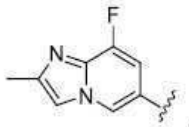
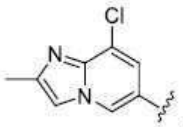
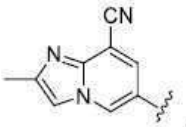
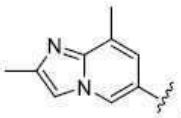
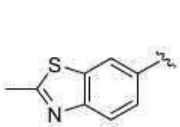
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,

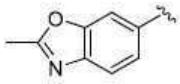
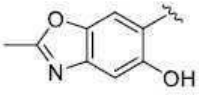
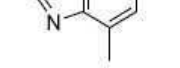
 ,  ,  ,  ,

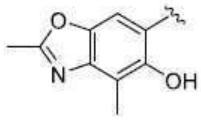
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

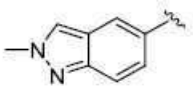
 ,  ,  ,  ,  ,

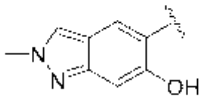
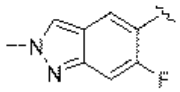
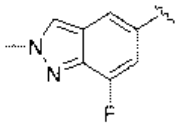
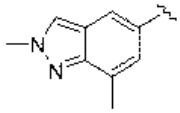
 ,  ,  ,  , 및

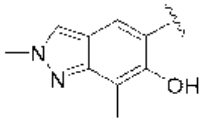
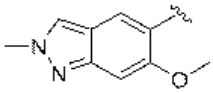
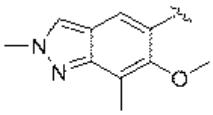
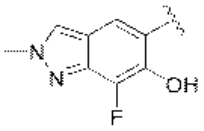


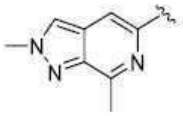
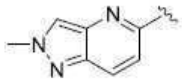
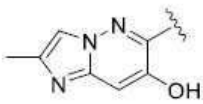
에서 선택되는, 화합물.

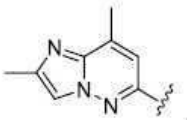
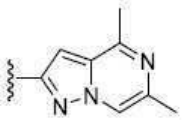
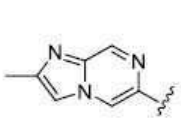
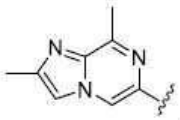
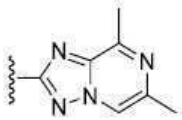
청구항 20

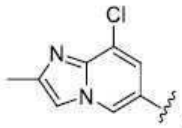
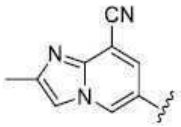
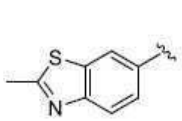
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,

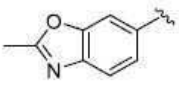
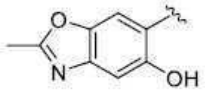
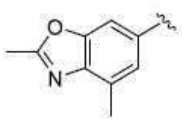
 ,  ,  ,  ,

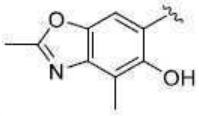
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

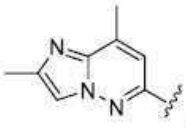
 ,  ,  ,  ,

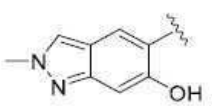
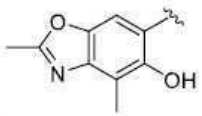
 ,  ,  ,  , 및



에서 선택되는, 화합물.

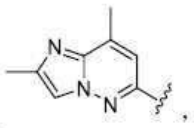
청구항 21

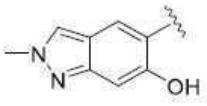
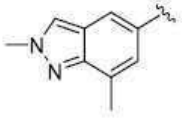
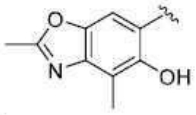
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,

 ,  , 및 

에서 선택되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,

 ,  ,  , 및  에서 선택되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 단환식 헤테로사이클릴 또는 이환식 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 24

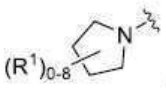
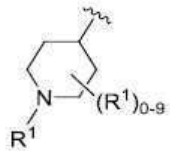
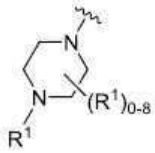
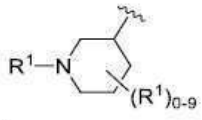
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는 질소 함유 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되는 4-8원 헤테로사이클릴인, 화합물.

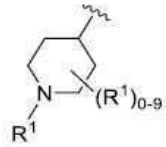
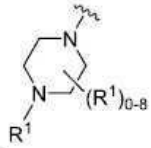
청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

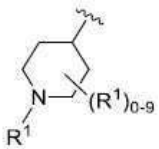
 ,  ,  , 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 27

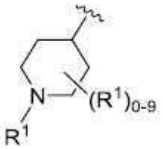
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

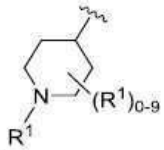
청구항 28

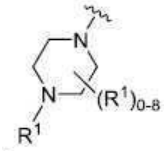
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는  이고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 29

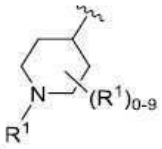
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, A는  이고, R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, B는  및

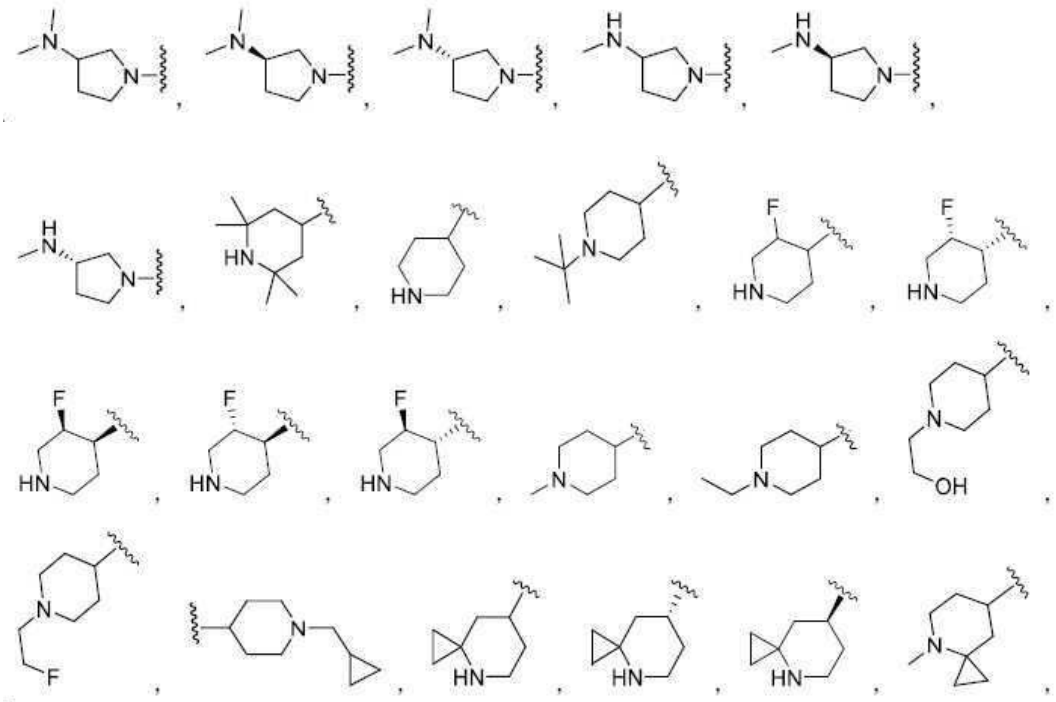
 에서 선택되고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

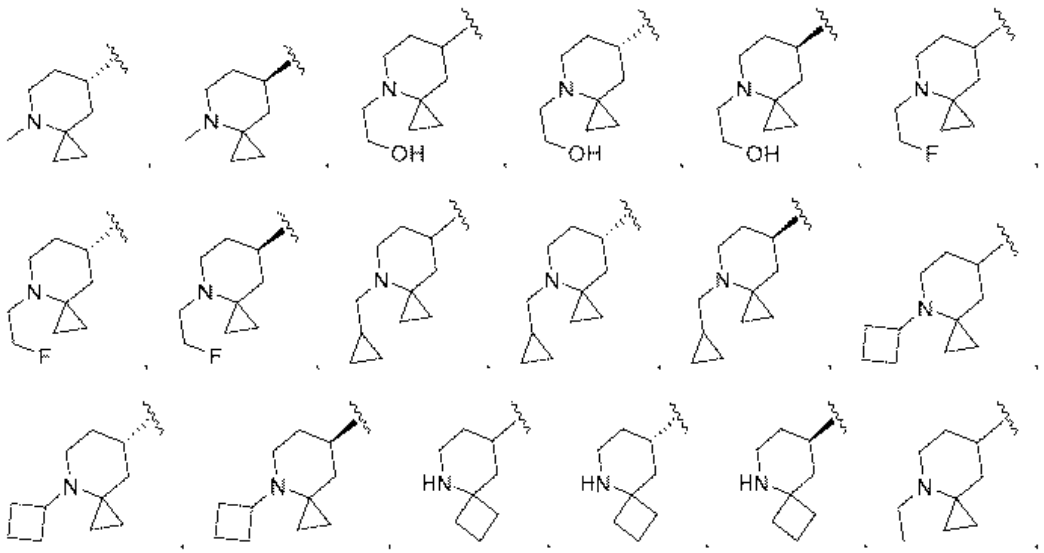
청구항 31

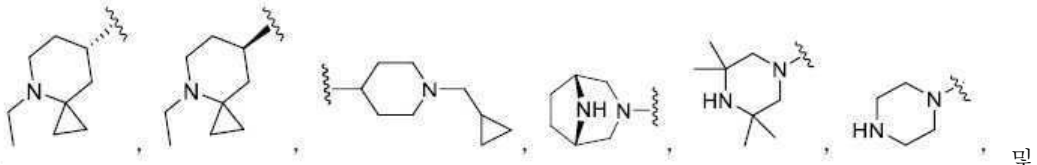
제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, B는  이고, 여기서 R^1은 제1항에 기재된 바와 같은, 화합물.

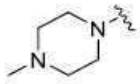
청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로





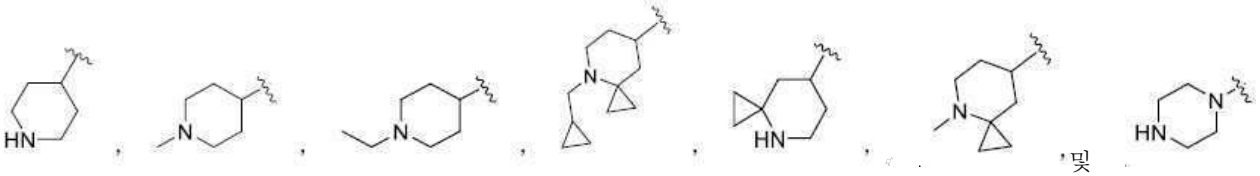




에서 선택되는, 화합물.

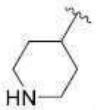
청구항 33

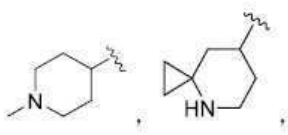
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는 독립적으로



에서 선택되는, 화합물.

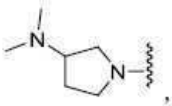
청구항 34

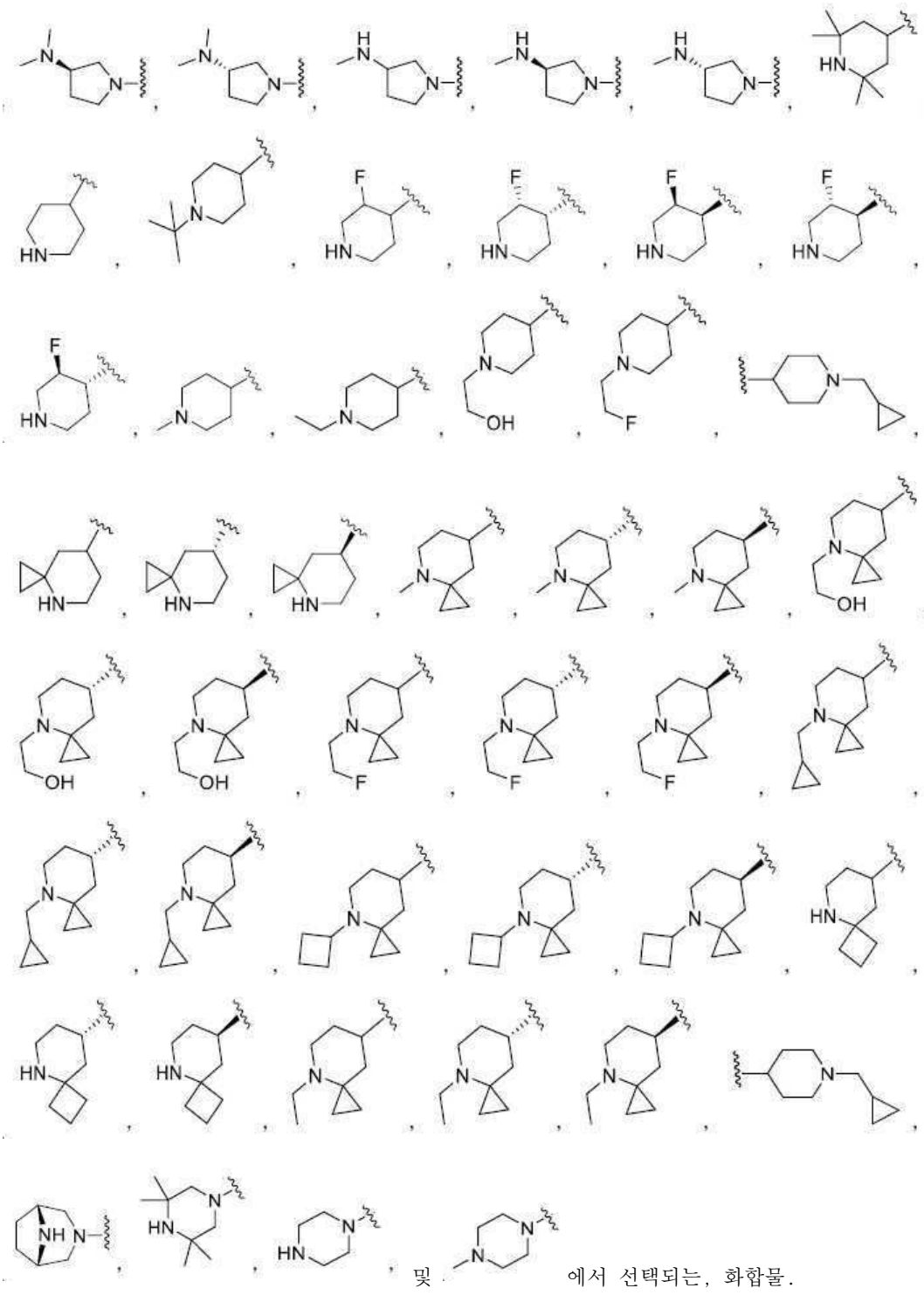
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B 중 하나는  ,



인, 화합물.

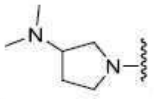
청구항 35

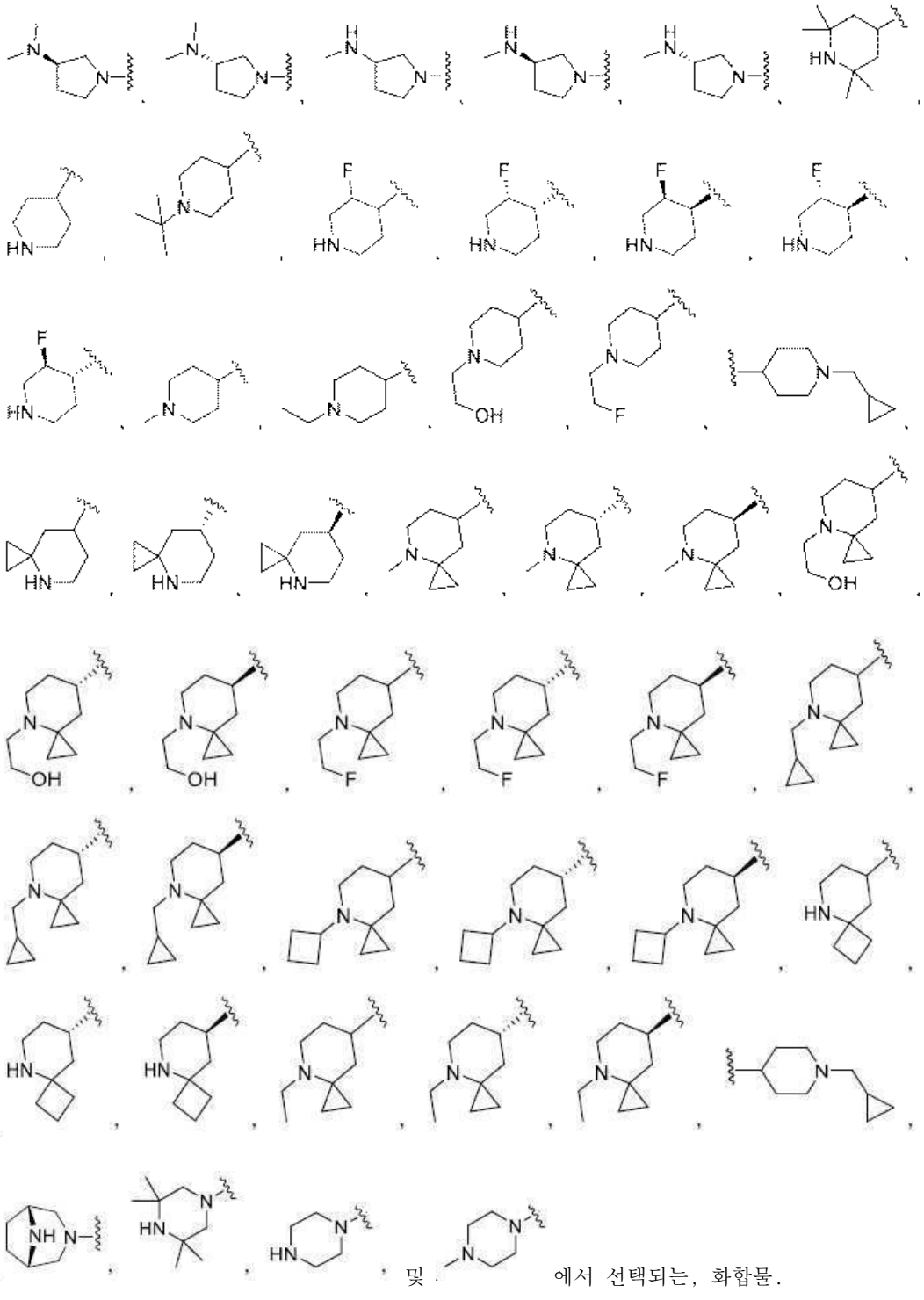
제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,



및 에서 선택되는, 화합물.

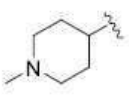
청구항 36

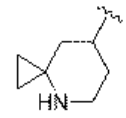
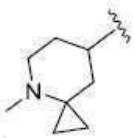
제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,



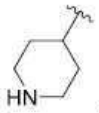
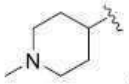
에서 선택되는, 화합물.

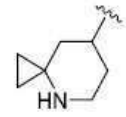
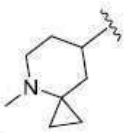
청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, A는  ,  ,



및 에서 선택되는, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, B는  ,  ,



및 에서 선택되는, 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N인, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, W는 N인, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, W 및 X는 둘 다 독립적으로 N인, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1은 $C(R^3)$(예를 들어, CH)인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1은 N인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, X는 N이고 W, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^3)$인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Z^1은 각각 독립적으로 N이고 W 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^3)$인, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 W는 각각 독립적으로 N이고 Z^1은 $C(R^3)$인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W, X, 및 Z^1은 각각 독립적으로 N이고, Z^1은 $C(R^3)$인, 화합물.

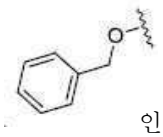
청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 수소인, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^2는 $-CH_3$, -Cl, -F, $-OCH_3$, 또는  인, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, L은 부재하거나, 하나 이상의 R^8로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬렌인, 화합물.

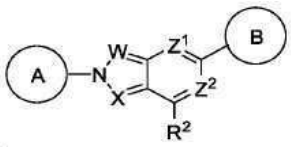
청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, L은 부재하는, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-a,

[화학식 I-a]

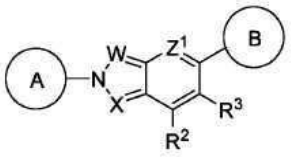


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-a에서 A, B, W, X, Z^1, Z^2, R^2 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-b,

[화학식 I-b]

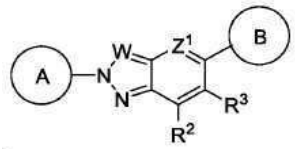


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-b에서 각각의 A, B, W, X, Z^1, R^2, R^3, 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-c,

[화학식 I-c]

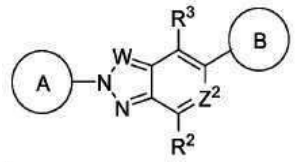


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-c에서 각각의 A, B, W, Z^1, R^2, R^3, 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-d,

[화학식 I-d]

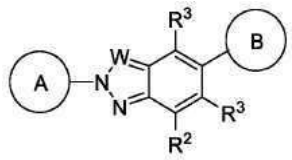


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-d에서 A, B, W, Z^1, R^2, R^3 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-e의 화합물,

[화학식 I-e]

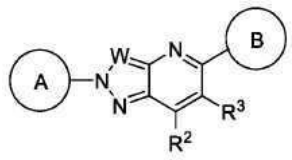


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-e에서 각각의 A, B, W, R^2, R^3 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-f의 화합물,

[화학식 I-f]

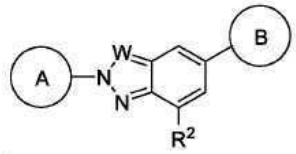


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-f에서 각각의 A, B, W, R^2, m, 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-g의 화합물,

[화학식 I-g]

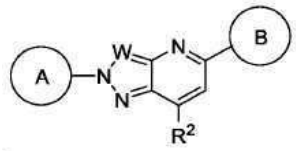


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-g에서 각각의 A, B, W, R^2, 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-h의 화합물,

[화학식 I-h]

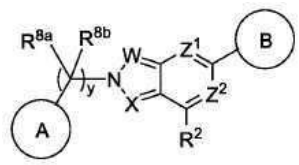


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-h에서 각각의 A, B, W, R^2, 및 이의 하위 변수는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-i의 화합물,

[화학식 I-i]

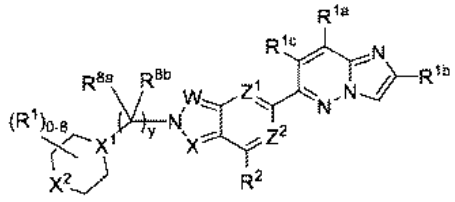


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-i에서 A, B, W, X, Z^1, Z^2, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같고, 각각의 R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, y는 0, 1, 2, 3, 또는 4인, 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-j의 화합물,

[화학식 I-j]



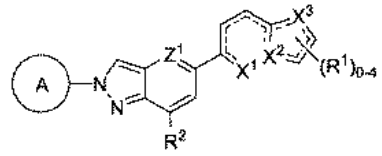
또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-j에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, X^1은

$C(R^1)$ 또는 N이며, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이고, y는 0, 1, 2, 3, 또는 4이며, W, X, Z^1, Z^2, R^1 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-k의 화합물,

[화학식 I-k]

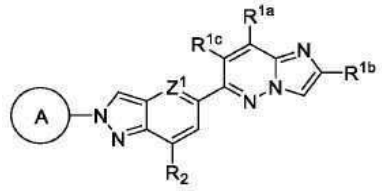


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-k에서 각각의 X^1 및 X^3은 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N이고, X^2는 C 또는 N이며, A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-l의 화합물,

[화학식 I-l]

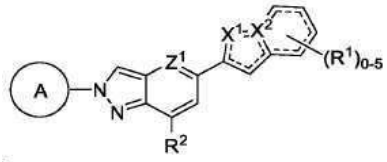


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-l에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-m의 화합물,

[화학식 I-m]

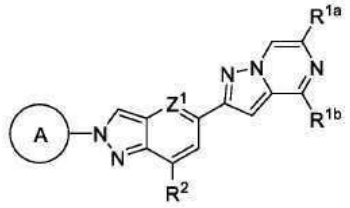


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-m에서 각각의 X^1 및 X^3은 독립적으로 $C(R^1)$ 또는 N이고, X^2는 C 또는 N이며, A, Z^1, R^1, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-n의 화합물,

[화학식 I-n]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-n에서 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-o의 화합물,

[화학식 I-o]

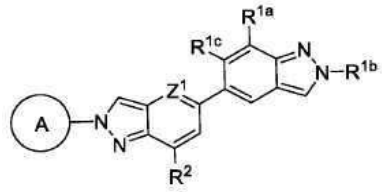


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-o에서 각각의 X^1 및 X^2는 독립적으로 $C(R^1)$ 또는 N이고, A, Z^1, R^1, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-p의 화합물,

[화학식 I-p]

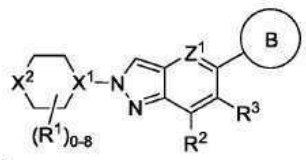


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-p에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-q의 화합물,

[화학식 I-q]



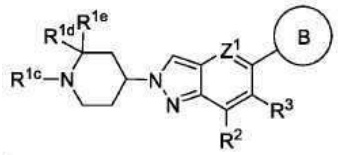
또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-

q에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, B, Z^1, R^1, R^2 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-r의 화합물,

[화학식 I-r]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-r에서 각각의 R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 또는 헤테로알킬이거나, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되는 원자와 함께, 삼원 또는 사원 사이클로알킬기를 형성하고, 각각의 B, Z^1, Z^2, R^2, 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 71

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-s의 화합물,

[화학식 I-s]

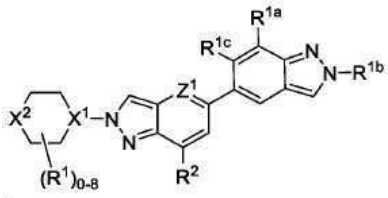


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-s에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-t의 화합물,

[화학식 I-t]

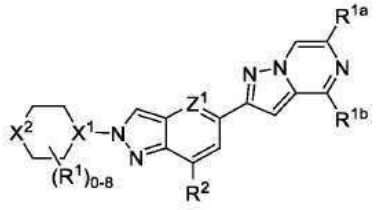


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-t에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 73

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-u의 화합물,

[화학식 I-u]

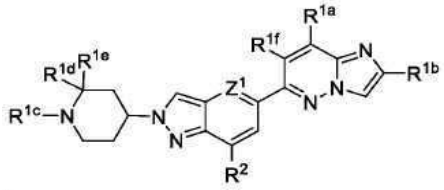


또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-u에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 74

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-v의 화합물,

[화학식 I-v]



또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 상기 화학식 I-v에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, 및 R^{1f}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 R^A이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 제1항에 정의된 바와 같은, 화합물.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, A 및 B는 각각 독립적으로 R^1로 임의로 치환된 헤테로아릴(예를 들어, 이환식 헤테로아릴) 및 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 헤테로사이클릴(예를 들어, 단환식 헤테로사이클릴)이고,

m은 0 또는 1이며,

R^2는 C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$인, 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1이 N인 경우, B는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 이환식 헤테로아릴이되, 적어도 하나의 R^1은 산소 원자를 포함하는, 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 표 1에 열거된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체에서 선택되는 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 79

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)을 변경하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 80

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)에 결합하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 81

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)을 안정화하는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 82

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)상의 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱을 예를 들어 qPCR로 측정되는 바와 같이, 약 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% 이상 증가시키는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 83

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)상의 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱을 예를 들어 qPCR%로 측정되는 바와 같이, 약 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% 이상 감소시키는, 화합물 또는 약학적 조성물.

청구항 84

스플라이소좀의 성분(예를 들어, 주요 스플라이소좀 성분 또는 보조 스플라이소좀 성분), 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA) 및 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 조성물 및 제78항의 약학적 조성물을 포함하는 복합체를 형성하는 방법으로서,

상기 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)을 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 스플라이소좀의 상기 성분은 상기 화학식 I의 화합물의 존재하에 상기 핵산으로 모집되는, 방법.

청구항 86

핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)의 형태를 변경하는 방법으로서, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 제78항의 약학적 조성물을 상기 핵산과 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 변경은 상기 핵산 내에 돌출부를 형성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 변경은 상기 핵산 내에 돌출부를 안정화하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 상기 변경은 상기 핵산 내에 돌출부를 감소시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 90

제86항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산은 스플라이싱 부위를 포함하는, 방법.

청구항 91

대상의 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 제78항의 약학적 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 증식성 질환(예를 들어, 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생)을 포함하는, 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 상기 증식성 질환은 암인, 방법.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 신경질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사성 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 포함하는, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 신경 질환 또는 장애를 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 헌팅턴병을 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장**

[0002] 본 출원은 그 내용 전체가 본원에 참조로 포함되는 2021년 11월 24일에 출원된 미국 출원 제63/283,127호에 대한 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] 대체 스플라이싱은 고등 진핵생물에서 단백질 다양성의 주요 원인이며, 조직-특이적 또는 발달 단계-특이적 방식으로 빈번하게 조절된다. pre-mRNA의 질환 관련 대체 스플라이싱 패턴은 스플라이싱 부위 신호 또는 서열 모티프 및 조절 스플라이싱 인자의 변화와 자주 연관된다(문헌[Faustino and Cooper (2003), Genes Dev 17(4):419-37]). RNA 발현을 조절하기 위한 현재의 치료법은 올리고뉴클레오타이드 표적화 및 유전자 치료를 포함하지만, 이러한 각각의 양상은 현재 제시된 바와 같이 고유한 문제점을 나타낸다. 이와 같이, 스플라이싱을 표적으로 하는 저분자 화합물의 개발을 포함하여 RNA 발현을 조절하는 새로운 기술이 필요하다.

발명의 내용

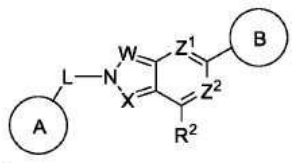
[0004] 본 개시는 특히, 핵산 스플라이싱, 예를 들어, pre-mRNA의 스플라이싱을 조절하는 화합물 및 관련 조성물뿐만 아니라 이의 사용 방법을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이다. 본 개시는 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체) 및 이의 조성물을 사용하여, 예를 들어, 핵산(예를 들어, pre-mRNA 또는 소형 핵 리보핵산단백질[small nuclear ribonucleoprotein, snRNP] 또는 스플라이소좀의 핵산 성분), 단백질(예를 들어, snRNP 또는 스플라이소좀의 단백질 성분, 예를 들어, 스플라이싱 기구의 구성원, 예를 들어 U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac snRNP 중 하나 이상), 또는 이들의 조합을 표적하고, 구현예에서, 이들과 결합하거나 복합체를 형성하는 방법을 추가로 제공한다. 또 다른 양태에서, 본원

에 기재된 화합물은 예를 들어 스플라이싱 부위에서 스플라이싱을 증가 또는 감소시킴으로써 핵산[예를 들어, pre-mRNA 또는 mRNA(예를 들어, pre-mRNA 및 이 pre-mRNA에서 발생하는 mRNA)]의 조성 또는 구조를 변경하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 스플라이싱을 증가 또는 감소시키는 것은 생성된 유전자 생성물(예를 들어, RNA 또는 단백질)의 수준을 조절한다.

[0005] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 스플라이싱과 연관된 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어, 대체 스플라이싱의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체) 및 이의 조성물은 대상의 증식성 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 암 또는 양성 신생물)의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체) 및 이의 조성물은 대상의 비증식성 질환, 장애 또는 병태의 예방 및/또는 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체) 및 이의 조성물은 대상의 신경 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환의 예방 및/또는 치료에 사용된다.

[0006] 일 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물,

[0007] [화학식 I]

[0008] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 제공하되, 화학식 I에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며,

[0009] L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, C(O), 또는 -C(O)N(R^B)-이고, 여기서 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^8로 임의로 치환되며, W, X, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 C(R^3) 또는 N이고, 여기서 W 및 X 중 적어도 하나는 N이며, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, -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, 또는 -S(O)$_x$$R^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, R^2는 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, -C(O)R^D, 또는 -OR^A이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사

이아노, -C(O)R^D, 또는 -OR^A이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, -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, 또는 -$S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되고, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, -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, 또는 -$S(O)_xR^D$이며,

[0010] 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 -OR^A이고, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, -C(O)R^D, 또는 -$S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)R^D, 또는 -$S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며, 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 -OR^{A1}이고, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체, 및 임의로 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 유효량(예를 들어, 치료 유효량)의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 포함한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 스플라이싱, 예를 들어 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어 pre-mRNA)의 스플라이싱을 조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 스플라이싱, 예를 들어 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어 pre-mRNA)의 스플라이싱을 조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 스플라이싱의 조절은 스플라이싱에 관여하는 임의의 단계에 영향을 미치는 것을 포함할 수 있고, 스플라이싱이 발생하는 상류 또는 하류에서의 발생을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 표적, 예를 들어, 표적 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA), 표적 단백질, 또는 이들의 조합(예를 들어, snRNP 및 pre-mRNA)에 결합한다. 표적은 pre-mRNA 내의 스플라이싱 부위 또는 U1 snRNP와 같은 스플라이싱 기구의 성분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 표적 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA), 표적 단백질, 또는 이들의 조합을 변경한다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 기준(예를 들어, 건강하거나 병든 세포 또는 조직에서, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 부재)에 비해 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA)상

의 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱을 약 0.5% 이상(예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% 이상) 증가시키거나 감소시킨다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 존재는 기준(예를 들어, 건강하거나 병든 세포 또는 조직에서, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 부재)에 비해 표적 핵산(예를 들어, RNA)의 전사를 약 0.5% 이상(예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95% 이상) 증가시키거나 감소시킨다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체 또는 관련 조성물을 투여함으로써 대상의 질환, 장애 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 원치 않거나 비정상적인 스플라이싱을 수반한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 증식성 질환, 장애, 또는 병태이다. 예시적인 증식성 질환은 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 개시는 비증식성 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시는 신경 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 이의 생산 수준 또는 생산 속도)을 하향조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 이의 생산 수준 또는 생산 속도)을 상향조절하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 동형을 변경하는 방법을 제공한다. 본 개시의 또 다른 양태는 생물학적 샘플 또는 대상에서 표적 단백질의 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 생물학적 샘플, 세포 또는 대상에 투여하는 것은 세포 성장의 억제 또는 세포 사멸의 유도를 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체 또는 관련 조성물을 투여함으로써 대상의 질환, 장애 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 원치 않거나 비정상적인 스플라이싱을 수반한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 증식성 질환, 장애, 또는 병태이다. 예시적인 증식성 질환은 암, 양성 신생물, 또는 혈관신생을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 개시는 비증식성 질환, 장애 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시는 신경 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 이의 생산 수준 또는 생산 속도)을 하향조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 발현(예를 들어, 이의 생산 수준 또는 생산 속도)을 상향조절하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 생물학적 샘플 또는 대상에서 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q,

I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 사용하여 표적 단백질의 동형을 변경하는 데 사용하기 위한 조성물을 제공한다. 본 개시의 또 다른 양태는 생물학적 샘플 또는 대상에서 표적 단백질의 활성을 억제하는 데 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 생물학적 샘플, 세포 또는 대상에 투여하는 것은 세포 성장의 억제 또는 세포 사멸의 유도를 포함한다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 화합물) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체, 또는 이의 약학적 조성물이 있는 용기를 포함하는 키트를 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 키트는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체, 또는 이의 약학적 조성물을 투여하는 것에 대한 사용 설명서를 더 포함한다.

[0018] 본 발명의 하나 이상의 구현예의 구체적인 내용은 본원에 기재된다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**, **실시예**, 및 **청구범위**에서 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 선택된 화학적 정의

[0020] 구체적인 작용기 및 화학 용어의 정의는 아래에 보다 상세히 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라 식별되고, 일반적으로 이에 기재된 바와 같이 특정 작용기가 정의된다. 추가로, 유기 화학의 일반적인 원리뿐만 아니라 특정 작용 모이어티 및 반응성은 문헌[Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999]; 문헌[Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; 문헌[Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 문헌[Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0021] 본원에 사용된 약어는 화학 및 생물학 분야의 종래 의미를 갖는다. 본원에 기재된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에 공지된 화학적 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다.

[0022] 값의 범위가 열거될 때, 이는 범위 내의 각각의 값 및 하위 범위를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 'C_1-C_6 알킬'은 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, 및 C_5-C_6 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0023] 다음의 용어는 아래에 제시되는 의미를 갖는 것으로 의도되며, 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하는 데 유용하다.

[0024] 본원에서, '알킬'은 탄소수가 1 내지 24인 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기의 라디칼('C_1-C_{24} 알킬')을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 탄소수가 1 내지 12이다('C_1-C_{12} 알킬'). 일부 구현예에서, 알킬기는 탄소수가 1 내지 8이다('C_1-C_8 알킬'). 일부 구현예에서, 알킬기는 탄소수가 1 내지 6이다('C_1-C_6 알킬'). 일부 구현예에서, 알킬기는 탄소수가 2 내지 6이다('C_2-C_6 알킬'). 일부 구현예에서, 알킬기는 탄소수가 1이다('C_1 알킬'). C_1-C_6알킬기의 예로는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 아이소프로필(C_3), n-뷰틸(C_4), 삼차-뷰틸(C_4), 이차-뷰틸(C_4), 아이소-뷰틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜탄일(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-뷰탄일(C_5), 삼차 아밀(C_5), 및 n-헥실(C_6)이 포함된다. 알킬기의 추가 예로는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등이 포함된다. 알킬기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 알킬')되거나 비치환('비치환된 알킬')될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬기는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬(예를 들어, $-CH_3$)이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0025] 본원에서, '알케닐'은 탄소수가 2 내지 24이고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합을 갖지 않

는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기의 라디칼('C_2-C_{24} 알케닐')을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 탄소수가 2 내지 10이다('C_2-C_{10} 알케닐'). 일부 구현예에서, 알케닐기는 탄소수가 2 내지 8이다('C_2-C_8 알케닐'). 일부 구현예에서, 알케닐기는 탄소수가 2 내지 6이다('C_2-C_6 알케닐'). 일부 구현예에서, 알케닐기는 탄소수가 2이다('C_2 알케닐'). 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대 2-뷰텐일) 또는 말단(예컨대 1-뷰텐일)에 있을 수 있다. C_2-C_4 알케닐기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-뷰텐일(C_4), 2-뷰텐일(C_4), 뷰타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_2-C_6 알케닐기의 예는 전술한 C_{2-4} 알케닐기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가 예로는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등이 포함된다. 알케닐기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 알케닐')되거나 비치환('비치환된 알케닐')될 수 있다. 특정 구현예에서, 알케닐기는 비치환된 C_1-C_{10} 알케닐이다. 특정 구현예에서, 알케닐기는 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

[0026] 본원에서, 용어 '알카이닐'은 탄소수가 2 내지 24이고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기의 라디칼('C_2-C_{24} 알케닐')을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알카이닐기는 탄소수가 2 내지 10이다('C_2-C_{10} 알카이닐'). 일부 구현예에서, 알카이닐기는 탄소수가 2 내지 8이다('C_2-C_8 알카이닐'). 일부 구현예에서, 알카이닐기는 탄소수가 2 내지 6이다('C_2-C_6 알카이닐'). 일부 구현예에서, 알케닐기는 탄소수가 2이다('C_2 알카이닐'). 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부(예컨대 2-뷰타인일) 또는 말단(예컨대 1-뷰타인일)에 있을 수 있다. C_2-C_4 알카이닐기의 예로는 에타인일(C_2), 1-프로파인일(C_3), 2-프로파인일(C_3), 1-뷰타인일(C_4), 2-뷰타인일(C_4) 등이 포함된다. 알카이닐기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 알카이닐')되거나 비치환('비치환된 알카이닐')될 수 있다. 특정 구현예에서, 알카이닐기는 비치환된 C_{2-10} 알카이닐이다. 특정 구현예에서, 알카이닐기는 치환된 C_{2-6} 알카이닐이다.

[0027] 본원에 사용된 용어 '할로알킬'은 적어도 하나의 탄소 원자 및 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 할로젠을 포함하는 비환식 안정한 직쇄 또는 분지쇄 또는 이들의 조합을 지칭한다. 할로젠(들) F, Cl, Br, 및 I는 할로알킬기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 예시적인 할로알킬기는 $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CH_2-CH(CF_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH(Br)-CH_3$, 및 $-CH_2-CH=CH-CH_2-CF_3$을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 할로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 할로알킬')되거나 비치환('비치환된 할로알킬')될 수 있다.

[0028] 본원에 사용된 용어 '헤테로알킬'은 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 비환식 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합을 지칭하고, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S, 및 Si는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 예시적인 헤테로알킬기는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $-O-CH_3$, 및 $-O-CH_2-CH_3$을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 최대 두 개 또는 세 개의 헤테로원자가 예를 들어 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 연속적일 수 있다. '헤테로알킬'이 나열된 후, $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기의 나열이 이어지는 경우, 용어 헤테로알킬 및 $-CH_2O$ 또는 $-NR^CR^D$는 중복되지 않는 것으로 또는 상호 배타적이지 않는 것으로 이해될 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬기는 명확성을 더하기 위해 나열된다. 따라서, 용어 '헤테로알킬'은 본원에서 $-CH_2O$, $-NR^CR^D$ 등과 같은 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 헤테로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 헤테로알킬')되거나 비치환('비치환된 헤테로알킬')될 수 있다.

[0029] 본원에 사용된 '아릴'은 고리 탄소수가 6-14이고 방향족 고리계에 제공된 헤테로원자가 없는 단환식 또는 다환식(예를 들어, 이환식 또는 삼환식) (예를 들어, 환식 배열에서 공유되는 6, 10, 또는 14 π 전자를 가지는) 4n+2 방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다('C_6-C_{14} 아릴'). 일부 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소수가 6이다('C_6 아릴,' 예를 들어, 페닐). 일부 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소수가 10이다('C_{10} 아릴,' 예를 들어, 1-나프틸 및 2-나프틸과 같은 나프틸). 일부 구현예에서, 아릴기는 고리 탄소수가 14이다('C_{14} 아릴,' 예를 들어, 안트라실). 아릴기는, 예를 들어, C_6-C_{10}원 아릴로 기재될 수 있고, 여기서 용어 '원'은 모이어티 내의 비수소 고리 원자를 지칭한다. 아릴기는 페닐, 나프틸, 인덴일 및 테트라하이드로나프틸을 포함한다. 아릴기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 하나 이상의 치환기로 치환('치환된 아릴')되거나 비치환('비치환된 아릴')될 수 있다. 특정 구현예에서, 아릴기는 비치환된 C_6-C_{14} 알릴이다. 특정 구현예에서, 아릴기는 치환된 C_6-C_{14} 아릴이다.

[0030] 본원에 사용된 '헤테로아릴'은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10원 단환식 또는 이환식 (예를 들어, 환식 배열에서 공유되는 6 또는 10 π 전자를 가지는) 4n+2 방향족 고리계의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황에서 선택된다('5-10원 헤테로아릴'). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 하나 또는 둘 모두의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. '헤테로아릴'은 또한, 앞서 정의된 헤테로아릴 고리가 아릴 또는 헤테로 아릴 고리상에 부착 지점이 있는 하나 이상의 아릴기와 융합된, 고리계를 포함하며, 이러한 경우에, 고리 구성원의 수는 융합된(아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리 구성원의 수를 나타낸다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 이환식 헤테로아릴기(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등)에서, 부착 지점은 둘 중 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리(예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예를 들어, 5-인돌릴)에 있을 수 있다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 6-10원 헤테로아릴로 기재될 수 있고, 여기서 용어 '원'은 모이어티 내의 비수소 고리 원자를 지칭한다. 헤테로아릴기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉, 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환('치환된 헤테로아릴')되거나 비치환('비치환된 헤테로아릴')될 수 있다.

[0031] 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴기는 피롤릴, 퓨란일 및 싸이오페닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 두 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴기는 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 싸이아졸릴 및 아이소싸이아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 세 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴기는 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴, 및 싸이아다이아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 네 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로아릴기는 테트라졸릴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴기는 피리딘일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 두 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴기는 피리다진일, 피리미딘일, 및 피라진일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 세 개 또는 네 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로아릴기는 각각 트라이아진일 및 테트라진일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로아릴기는 아제핀일, 옥세핀일, 및 싸이에핀일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조싸이오페닐, 아이소벤조싸이오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈싸이아졸릴, 벤즈아이소싸이아졸릴, 벤즈싸이아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는 나프티리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 시놀린일, 퀴녹살린일, 프탈라진일, 및 퀴나졸린일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 기타 예시적인 헤테로아릴기는 헴 및 헴 유도체를 포함한다.

[0032] 본원에 사용된 '사이클로알킬'은 고리 탄소수가 3 내지 10('C_3-C_{10} 사이클로알킬')이고 비방향족 고리계에 헤테로원자가 없는 비방향족 환식 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소수가 3 내지 8이다('C_3-C_8 사이클로알킬'). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소수가 3 내지 6이다('C_3-C_6 사이클로알킬'). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소수가 3 내지 6이다('C_3-C_6 사이클로알킬'). 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 탄소수가 5 내지 10이다('C_5-C_{10} 사이클로알킬'). 사이클로알킬기는, 예를 들어, C_4-C_7원 사이클로알킬로 기재될 수 있고, 여기서 용어 '원'은 모이어티 내의 비수소 고리 원

자를 지칭한다. 예시적인 C_3-C_6 사이클로알킬기는 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로뷰틸(C_4), 사이클로뷰텐일(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜텐일(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 C_3-C_8 사이클로알킬기는 전술한 C_3-C_6 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 큐반일(C_8), 바이사이클로[1.1.1]펜탄일(C_5), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8), 바이사이클로[2.1.1]헥산일(C_6), 바이사이클로[3.1.1]헵탄일(C_7) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 C_3-C_{10} 사이클로알킬기는 전술한 C_3-C_8 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로논일(C_9), 사이클로노넨일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인덴일(C_9), 데카하이드로나프탈렌일(C_{10}), 스파이로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 전술한 예가 예시하는 바와 같이, 특정 구현예에서, 사이클로알킬기는 단환식('단환식 사이클로알킬')이거나 이환식계('이환식 사이클로알킬')와 같은 융합, 가교 또는 스파이로 고리계를 함유하고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. '사이클로알킬'은 또한, 앞서 정의된 사이클로알킬 고리가 부착 지점이 사이클로알킬 고리상에 있는 하나 이상의 아릴기와 융합되는 고리계를 포함하며, 이러한 경우에 탄소의 수는 사이클로알킬 고리계 내의 탄소의 수를 계속 나타낸다. 사이클로알킬기의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 하나 이상의 치환기로 치환('치환된 사이클로알킬')되거나 비치환('비치환된 사이클로알킬')될 수 있다. 특정 구현예에서, 사이클로알킬기는 비치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다. 특정 구현예에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_3-C_{10} 사이클로알킬이다.

[0033] 본원에 사용된 '헤테로사이클릴'은 고리 탄소 원자 및 1 내지 8개의 고리 헤테로원자를 갖는 3원 내지 16원 비방향족 고리계의 라디칼을 지칭하고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 황, 붕소, 인, 및 규소에서 독립적으로 선택된다('3-16원 헤테로사이클릴'). 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴기에서, 원자가가 허용하는 바에 따라 부착 지점은 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴기는 단환식계('단환식 헤테로사이클릴')이거나 이환식계('이환식 헤테로사이클릴')와 같은 융합, 가교 또는 스파이로 고리계 둘 중 하나일 수 있고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이환식 고리계는 하나 또는 둘 모두의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. '헤테로사이클릴'은 또한 앞서 정의된 헤테로사이클릴 고리가, 부착 지점이 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 고리상에 있는 하나 이상의 사이클로알킬기와 융합되는 고리계를 포함하거나, 앞서 정의된 헤테로사이클릴 고리가, 부착 지점이 헤테로사이클릴 고리에 있는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 융합되는 고리계를 포함하며, 이러한 경우에 고리 구성원의 수는 헤테로사이클릴 고리계 내의 고리 구성원의 수를 계속 나타낸다. 헤테로사이클릴기는 예를 들어 3-7원 헤테로사이클릴로 기재될 수 있고, 여기서 용어 '원'은 모이어티 내의 비수소 고리 원자, 즉 탄소, 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소를 지칭한다. 헤테로사이클릴의 각각의 예는 독립적으로 임의로 치환될 수 있고, 즉 하나 이상의 치환기로 비치환('비치환된 헤테로사이클릴')되거나 치환('치환된 사이클릴')될 수 있다. 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 비치환된 3-16원 헤테로사이클릴이다. 특정 구현예에서, 헤테로사이클릴기는 치환된 3-16원 헤테로사이클릴이다.

[0034] 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3원 헤테로사이클릴기는 아지리딘일, 옥시란일, 싸이오렌일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4원 헤테로사이클릴기는 아제티딘일, 옥세탄일 및 싸이에탄일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴기는 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로싸이오페닐, 다이하이드로싸이오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 두 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴기는 제한 없이, 다이옥솔란일, 옥사설퓨란일, 다이설퓨란일, 및 옥사졸리딘-2-온을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 세 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5원 헤테로사이클릴기는 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일, 및 싸이아다이아졸린일을 포함하나, 이제 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 피페리딘일(예를 들어, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘일), 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일, 피리디논일(예를 들어, 1-메틸피리딘2-온일), 및 싸이안일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 두 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 피페라진일, 모폴린일, 피리다지논일(2-메틸피리다진-3-온일), 피리미디논일(예를 들어, 1-메틸피리미딘-2-온일, 3-메틸피리미딘-4-온일), 다이싸이안일, 다이옥산일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 두 개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 트라이아지난일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7원 헤테로사이클릴기는 아제판일, 옥세판일 및 싸이에판일을

포함하나, 이에 제한되지 않는다. 하나의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8원 헤테로사이클릴기는 아조칸일, 옥세칸일 및 싸이오칸일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (5,6-이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) C_6 아릴 고리에 융합된 예시적인 5원 헤테로사이클릴기는 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조싸이엔일, 벤즈옥사졸리논일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (5,5-이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) 헤테로사이클릴 고리에 융합된 예시적인 5원 헤테로사이클릴기는 옥타하이드로피롤로피롤릴(예를 들어, 옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤릴) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (4,6원 이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) 헤테로사이클릴 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 다이아자스파이로노난일(예를 들어, 2,7-다이아자스파이로[3.5]노난일)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (6,6-이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) 아릴 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (6,7-이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) 사이클로알킬 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 아자바이사이클로옥탄일(예를 들어, (1,5)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (6,8-이환식 헤테로사이클릴 고리로도 본원에서 지칭되는) 사이클로알킬 고리에 융합된 예시적인 6원 헤테로사이클릴기는 아자바이사이클로노난일(예를 들어, 9-아자바이사이클로[3.3.1]노난일)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0035] 용어 '알킬렌', '알케닐렌', '알카이닐렌,' '할로알킬렌', '헤테로알킬렌', '사이클로알킬렌' 또는 '헤테로사이클릴렌'은, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 각각 알킬, 알케닐, 알카이닐, 할로알킬렌, 헤테로알킬렌, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 용어 '알케닐렌'은, 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 알켄에서 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 알킬렌, 알케닐렌, 알카이닐렌, 할로알킬렌, 헤테로알킬렌, 사이클로알킬렌, 또는 헤테로사이클릴렌기는 예를 들어, C_1-C_6원 알킬렌, C_2-C_6원 알케닐렌, C_2-C_6원 알카이닐렌, C_1-C_6원 할로알킬렌, C_1-C_6원 헤테로알킬렌, C_3-C_8원 사이클로알킬렌, 또는 C_3-C_8원 헤테로사이클릴렌으로 기재될 수 있고, 여기서 용어 '원'은 모이어티 내 비수소 원자를 지칭한다. 헤테로알킬렌 및 헤테로사이클릴렌기의 경우, 헤테로원자는 또한 쇄 말단(예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌다이옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌다이아미노 등) 중 어느 한 쪽 또는 양쪽 모두를 점유할 수 있다. 또한, 추가로 연결기의 배향은 연결기의 화학식이 기재되는 방향에 의해 암시되지 않는다. 예를 들어, 화학식 $-C(O)_2R'-$는 $-C(O)_2R'-$ 및 $-R'C(O)_2-$ 모두를 나타낼 수 있다.

[0036] 본원에 사용된 용어 '사이아노' 또는 '-CN'은 삼중 결합에 의해 질소 원자에 결합된 탄소 원자를 갖는 치환기, 예를 들어 C≡N을 지칭한다.

[0037] 본원에 사용된 용어 '할로젠' 또는 '할로'는 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0038] 본원에 사용된 용어 '하이드록시'는 -OH를 지칭한다.

[0039] 본원에 사용된 용어 '나이트로'는 질소 원자에 결합된 두 개의 산소 원자를 갖는 치환기, 예를 들어 $-NO_2$를 지칭한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 '핵염기'는 뉴클레오사이드 내의 당에 연결된 것으로 발견된 질소 함유 생물학적 화합물로서, 디옥시리보핵산[deoxyribonucleic acid, DNA] 및 리보핵산[ribonucleic acid, RNA]의 기본 빌딩 블록[basic building block]이다. 일차 또는 자연 발생 핵염기는 사이토신(DNA 및 RNA), 구아닌(DNA 및 RNA), 아데닌(DNA 및 RNA), 타이민(DNA) 및 유라실(RNA)이며, 각각 C, G, A, T 및 U로 약칭된다. A, G, C, 및 T가 DNA에 나타나기 때문에, 이들 분자는 DNA-염기라고 불리우고, A, G, C, 및 U는 RNA-염기라고 불리운다. 아데닌과 구아닌은 (R로 약칭되는) 퓨린이라 불리는 이중고리 분자 부류에 속한다. 사이토신, 타이민 및 유라실은 모두 피리미딘이다. 유전자 코드의 정상적인 부분으로 기능하지 않는 다른 핵염기는 비자연적으로 발생한다고 한다. 일 구현예에서, 핵염기는 예를 들어 알킬(예를 들어, 메틸), 할로, -O-알킬, 또는 다른 변형체로 화학적으로 변형될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 용어 '핵산'은 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 디옥시리보핵산[DNA] 또는 리보핵산[RNA] 및 이들의 중합체를 지칭한다. 용어 '핵산'은 유전자, cDNA, pre-mRNA, 또는 mRNA를 포함한다. 일 구현예에서, 핵산 분자는 합성(예를 들어, 화학적으로 합성) 또는 재조합된 것이다. 구체적으로 제한되지 않는 한, 이 용어는 참조 핵산으로서 유사한 결합 특성을 지니고 자연 발생 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 천연 뉴클레오타이드의 유사체 또는 유도체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 나타내지 않는 한, 특정 핵산 서열은 또한 명백하게 나타낸 서열뿐만 아니라 이의 보존적으로 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴 코돈 치환), 대립 유전자,

동원체, SNP, 및 상보적 서열을 암시적으로 포괄한다.

[0042] 본원에 사용된 '옥소'는 카보닐, 즉 -C(O)-를 지칭한다.

[0043] 화학식 I의 화합물과 관련하여 본원에서 사용된 기호 '〰'는 화합물 내의 또 다른 모이어티 또는 작용기에 대한 부착 지점을 지칭한다.

[0044] 본원에 정의된 알킬, 알케닐, 알카이닐, 할로알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는 임의로 치환된다. 일반적으로, 용어 '치환된'은, 용어 '임의로'가 선행되든 아니든, 기(예를 들어, 탄소 또는 질소 원자)상에 존재하는 적어도 하나의 수소가, 허용되는 치환기, 예를 들어, 치환 시 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응에 의해 자연 발생적인 변형을 겪지 않는 화합물이 되게 하는 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, '치환된' 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에 치환기를 가지고, 임의의 주어진 구조에서 둘 이상의 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 '치환된'은 안정한 화합물을 형성하는 본원에 기재된 임의의 치환기와 같은 유기 화합물의 모든 허용되는 치환기와의 치환을 포함하는 것으로 판단된다. 본 개시는 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 헤테로원자의 원자가를 충족시키는 본원에 기재된 수소 치환기 및/또는 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있고, 안정한 모이어티를 형성한다.

[0045] 두 개 이상의 치환기가 임의로 결합되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬기를 형성할 수 있다. 이러한 소위 고리 형성 치환기는 필수적이진 않지만, 전형적으로 환형 기본 구조에 부착되는 것으로 알려져있다. 일 구현예에서, 고리 형성 치환기는 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 두 개의 고리 형성 치환기는 환형 기본 구조의 인접한 구성원에 부착되어 융합된 고리 구조를 생성한다. 또 다른 구현예에서, 고리 형성 치환기는 기본 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 두 개의 고리 형성 치환기는 환형 기본 구조의 단일 구성원에 부착되어 스파이로환형 구조를 생성한다. 또 다른 구현예에서, 고리 형성 치환기는 기본 구조의 인접하지 않은 구성원에 부착된다.

[0046] 본원에 제공된 화합물은 이후에 '이성질체'(또는 '이성질체 형태')로서 총칭되는, 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S- 및 메조-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l-형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트-형태; 동일- 및 반대-형태; 같은 방향 기울기- 및 다른 방향 기울기-형태; α- 및 β-형태; 축 및 적도면 형태; 보트-, 의자-, 트위스트-, 외피-, 및 반의자-형태; 및 이들의 조합을 포함하나, 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 특정 기하, 광학, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 에피머, 입체 이성질체, 호변이성질체, 입체구조적 또는 애노머 형태로 존재할 수 있다.

[0047] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태들, 예를 들어, 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 입체 이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 일 구현예에서, 화합물에 묘사된 입체화학은 절대적이라기보다는 상대적이다. 이성질체는 카이랄 고압 액체 크로마토그래피[high-pressure liquid chromatography, HPLC] 및 카이랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 혼합물에서 단리될 수 있거나, 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques et al., Enantiomers, Racemates 및 Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 개시는 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 그리고 대안적으로 다양한 이성질체들의 혼합물로서 본원에 기재된 화합물을 더 포괄한다.

[0048] 본원에 사용된 순수한 거울상 이성질체 화합물은 화합물의 다른 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체가 실질적으로 없다(즉, 거울상 이성질체 과잉). 즉, 화합물의 'S' 형태에는 화합물의 'R' 형태가 실질적으로 없고, 따라서 이는 'R' 형태의 거울상 이성질체 과잉이다. 용어 '거울상 이성질체적으로 순수한' 또는 '순수한 거울상 이성질체'는 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 또는 99.9 중량% 초과의 거울상 이성질체를 포함함을 나타낸다. 특정 구현예에서, 중량은 화합물의 모든 거울상 이성질체 또는 입체 이성질체의 총 중량을 기준으로 한다.

[0049] 본원에 제공된 조성물에서, 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상 이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 R-화합물 및 많아도 약 5 중량%의 S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 거울상 이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 S-화합물 및 많아도 약 5 중량%의 R-화합물을 포함할 수 있다.

[0050] 일부 구현예에서, 부분입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 부분입체 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 엑소 화합물 및 많아도 약 5 중량%의 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 부분입체 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 엔도 화합물 및 많아도 약 5 중량%의 엑소 화합물을 포함할 수 있다.

[0051] 일부 구현예에서, 이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 이성질체적으로 순수한 엑소 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 엑소 화합물 및 많아도 약 5 중량%의 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조성물 중의 이성질체적으로 순수한 엔도 화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 엔도 화합물 및 많아도 약 5 중량%의 엑소 화합물을 포함할 수 있다.

[0052] 특정 구현예에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0053] 본원에 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, H는 ^{1}H, ^{2}H(D 또는 중수소), 및 ^{3}H(T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 있을 수 있고, C는 ^{12}C, ^{13}C, 및 ^{14}C를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 있을 수 있고, O는 ^{16}O 및 ^{18}O를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 있을 수 있고, N은 ^{14}N 및 ^{15}N을 포함하는 임의의 동위원소 형태로 있을 수 있으며, F는 ^{18}F, ^{19}F 등을 포함하는 임의의 동위원소 형태로 있을 수 있다.

[0054] 용어 '약학적으로 허용되는 염' 은 본원에 기재된 화합물상에서 발견되는 특정 치환기에 의존하여, 비교적 무독성 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 개시의 화합물이 비교적 산성 작용기를 포함하는 경우, 염기 부가염은 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 중성 형태의 이러한 화합물을 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가염의 예로는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염이 포함된다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 포함하는 경우, 산 부가염은 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 중성 형태의 이러한 화합물을 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 아이오딘화수소산, 또는 아인산 등과 같은 무기산에서 유도된 염뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 아이소뷰티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 퓨마르산, 젖산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, p-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메테인설폰산 등과 같은 유기산에서 유도된 염이 포함된다. 아르지네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염이 또한 포함된다(예를 들어, 문헌[Berge et al, Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)]을 참조한다). 본 발명의 어떤 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염 둘 중 하나로 전환되도록 하는 염기성 및 산성 작용기 둘 모두를 함유한다. 이들 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 당업자에게 공지된 다른 약학적으로 허용되는 담체가 본 발명에

적합하다.

[0055] 염 형태 이외에도, 본 개시는 전구약물 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구약물은 생리학적 조건하에서 용이하게 화학적 변화를 거쳐 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가적으로, 전구약물은 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법으로 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 경피 패치 저장소에 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 위치할 때 본 발명의 화합물로 서서히 전환될 수 있다.

[0056] 용어 '용매화물'은 일반적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물의 형태를 지칭한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 다이에틸 에터 등을 포함한다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하고, 화학량론적 용매화물 및 비화학량론적 용매화물 둘 모두를 더 포함한다. 특정 경우에, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 혼입될 때에 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0057] 용어 '수화물'은 물과 회합된 화합물을 지칭한다. 일반적으로, 화합물의 수화물에 함유된 물 분자의 수는 수화물 내의 화합물 분자의 수에 대한 명확한 비율로 존재한다. 따라서, 화합물의 수화물은 예를 들어, 일반식 $R \cdot x H_2O$로 나타낼 수 있으며, 여기서 R은 화합물이고, x는 0보다 큰 수이다. 주어진 화합물은 한 종류 초과의 수화물을 형성할 수 있는데, 예를 들어, 일수화물(x는 1임), 더 낮은 수화물[x는 0보다 크고 1보다 작음, 예를 들어, 반수화물($R \cdot 0.5\ H_2O$)] 및 다수화물[x는 1보다 큼, 예를 들어, 이수화물($R \cdot 2\ H_2O$) 및 육수화물($R \cdot 6\ H_2O$)]을 포함한다.

[0058] 용어 '호변 이성질체'는 특정 화합물 구조의 상호 교환 가능한 형태이고, 수소 원자 및 전자의 변위가 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, π 전자 및 원자(일반적으로 H)의 이동을 통해 두 개의 구조가 평형 상태에 있을 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은 산 또는 염기로 처리함으로써 빠르게 상호 전환되기 때문에 호변 이성질체이다. 호변 이성질체화의 또 다른 예는 산 또는 염기로 처리함으로써 유사하게 형성되는 페닐나이트로메테인의 산 형태 및 나이트로 형태이다. 호변 이성질체 형태는 목적 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련될 수 있다.

[0059] 기타 정의

[0060] 다음의 정의는 본 개시 전반에 걸쳐 사용되는 더 일반적인 용어에 대한 것이다.

[0061] 단수 표현은 해당 표현의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과(예를 들어, 적어도 하나)을 지칭한다. 예로서, '요소'는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다. 용어 '및/또는'은 달리 지시되지 않는 한 '및' 또는 '또는'을 의미한다.

[0062] 용어 '약'은 당업계의 전형적인 허용 오차 범위 내의 것을 의미하는 것으로 본원에 사용된다. 예를 들어, '약'은 평균에서 약 2 표준 편차로 이해될 수 있다. 특정 구현예에서, 약은 ±10%를 의미한다. 특정 구현예에서, 약은 ±5%를 의미한다. 약이 일련의 수 또는 범위 앞에 존재하는 경우, '약'은 일련의 수 또는 범위 내의 수 각각을 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0063] 본원에 사용되는 '수득하다' 또는 '수득하는'은 값 또는 물리적 실체를 '직접적으로 수득' 또는 '간접적으로 수득'함으로써 값, 예를 들어 수치 값, 또는 이미지, 또는 물리적 실체(예를 들어, 샘플)의 소유를 얻는 것을 의미한다. '직접적으로 수득하는'은 값 또는 물리적 실체를 얻기 위해 공정을 수행하는 것(예를 들어, 분석 방법 또는 프로토콜을 수행하는 것)을 의미한다. '간접적으로 수득하는'은 다른 기관 또는 공급원(예를 들어, 물리적 실체 또는 값을 직접적으로 수득한 제3자 실험실)에서 값 또는 물리적 실체를 받는 것을 지칭한다. 값 또는 물리적 실체를 직접 수득하는 것은 물리적 물질의 물리적 변화 또는 기계 또는 기구의 사용을 포함하는 공정을 수행하는 것을 포함한다. 값을 직접적으로 수득하는 것의 예는 인간 대상에서 샘플을 얻는 것을 포함한다. 값을 직접적으로 수득하는 것은 질량 분석 데이터를 수득하기 위해 기계 또는 기구, 예를 들어, 질량 분석계를 사용하는 공정을 수행하는 것을 포함한다.

[0064] 본원에 사용되는 용어 '투여하다', '투여하는' 또는 '투여'는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입, 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.

[0065] 본원에 사용되는 용어 '병태', '질환' 및 '장애'는 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0066] 화학식 I의 화합물의 '유효량'은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양, 즉, 병태를 치료하는 데 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 화학식 I의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 평가변수, 화합물의 약동학, 치료되는 병태, 투여 방식, 및 대상의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 처치를 포괄한다. 예를 들어, 암을 치료하는 데 있어서, 본 발명의 화합물의 유효량은 종양 부담을 감소시키거나 종양의 성장 또는 확산을 정지시킬 수 있다.

[0067] 화학식 I의 화합물의 '치료 유효량' 은 병태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화시키는 데 충분한 양이다. 일부 구현예에서, 치료 유효량은 병태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 최소화하는 데 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 병태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독 또는 다른 치료제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 '치료 유효량'은 전체 요법을 향상시키거나, 병태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증대시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0068] 용어 '펩타이드' , '폴리펩타이드', 및 '단백질'은 상호 교환 가능하게 사용되고, 펩타이드 결합에 의해 공유 결합된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩타이드는 적어도 두 개의 아미노산을 함유해야 하고, 그 안에 포함될 수 있는 아미노산의 최대 개수에는 제한이 없다. 폴리펩타이드는 펩타이드 결합에 의해 서로 연결된 두 개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩타이드 또는 단백질을 포함한다. 본원에 사용된 이 용어는, 당업계에서 펩타이드, 올리고펩타이드 및 올리고머로도 일반적으로 지칭되는 짧은 사슬, 및 예를 들어 당업계에서 많은 유형이 있는 단백질로 일반적으로 지칭되는 긴 사슬 둘 모두를 지칭한다.

[0069] 본원에 사용되는 '예방', '예방하다' 및 '예방하는'은 치료제를 투여하는 것, 예를 들어 질환, 장애 또는 병태의 물리적 징후를 배제하기 위해 상기 질환, 장애 또는 병태의 발병 전에 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 것을 포함하는 치료를 지칭한다. 일부 구현예에서, '예방', '예방하다' 및 '예방하는'은 질병, 장애 또는 병태의 징후 또는 증상이 아직 발병하지 않았거나 아직 관찰되지 않았음을 요구한다. 일부 구현예에서, 치료는 예방을 포함하고 다른 구현예에서는 그렇지 않다.

[0070] 투여가 고려되는 '대상'은 인간[즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상(예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상(예를 들어, 청년, 중년, 또는 노년)] 및/또는 기타 비인간 동물, 예를 들어, 포유동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물, 예컨대 가축, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개) 및 조류(예를 들어, 상업적으로 관련된 조류 예컨대 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 동물은 포유동물이다. 동물은 수컷이거나 암컷일 수 있고, 임의의 발생 단계에 있을 수 있다. 비인간 동물은 형질전환 동물일 수 있다.

[0071] 본원에 사용되는 용어 '치료', '치료하다' 및 '치료하는'은 예를 들어 치료제를 투여, 예를 들어 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)을 투여함으로써, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은) 질환, 장애 또는 병태의 증상, 징후 또는 기저 원인 중 하나 이상을 역전하거나, 완화하거나, 이의 발병을 지연하거나 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일 구현예에서, 치료하는 것은 질환, 장애 또는 병태의 증상을 감소, 역전, 완화, 이의 발병 지연, 또는 이의 진행을 억제하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료하는 것은 질환, 장애 또는 병태의 징후를 감소, 역전, 완화, 이의 발병 지연, 또는 이의 진행을 억제하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 치료하는 것은 질환, 장애 또는 병태의 기저 원인을 감소, 역전, 완화, 감소 또는 이의 발병을 지연하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, '치료', '치료하다' 및 '치료하는'은 질환, 장애 또는 병태의 조짐 또는 증상이 발병하였거나 관찰되었음을 요구한다. 다른 구현예에서, 치료는 질환 또는 병태의 조짐 또는 증상의 부재하에, 예를 들어 예방적 치료로 실시될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에(예를 들어, 증상의 이력의 관점에서 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자의 관점에서) 민감한 개체에게 실시될 수 있다. 치료는 예를 들어 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다. 치료는 예를 들어 재발을 지연시키거나 예방하기 위해 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 예방을 포함하고 다른 구현예에서는 그렇지 않다.

[0072] '증식성 질환'은 세포의 증식에 의한 비정상적인 확장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다(문헌[Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990]). 증식성 질환은 1) 정상적인 정지 세포의 병리학적 증식; 2) 정상 위치에서의 세포의 병리학적 이동(예를 들어, 신생 세포의 전이); 3) 기질 금속단백분해효소(예를 들어, 교원질 분해효소, 젤라틴 분해효소 및 엘라스틴 분해효소)와 같은 단백질 분해 효소의 병리학적 발현; 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생; 또는 5)

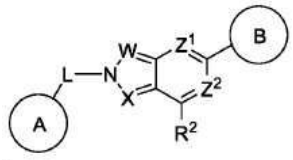
숙주 면역 감시 회피 및 신생 세포의 제거와 연관될 수 있다. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, '악성 신생물'), 양성 신생물 및 혈관신생을 포함한다.

[0073] '비증식성 질환'은 세포의 비정상적 증식을 통해 주로 확장되지 않는 질환을 지칭한다. 비증식성 질환은 대상 내의 임의의 세포 유형 또는 조직 유형과 연관될 수 있다. 예시적인 비증식성 질환은 신경 질환 또는 장애(예를 들어, 반복 확장 질환[repeat expansion disease]); 자가면역 질환 또는 장애; 면역결핍 질환 또는 장애; 리소좀 축적 질환 또는 장애; 염증성 질환 또는 장애; 심혈관 병태, 질환 또는 장애; 대사 질환 또는 장애; 호흡기 병태, 질환 또는 장애; 신장 질환 또는 장애; 및 감염성 질환을 포함한다.

[0074] 화합물

[0075] 본 개시는 화학식 I의 화합물,

[0076] [화학식 I]

[0077] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체를 특징으로 하되, 화학식 I에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, C_1-C_6-헤테로알킬렌, C(O), 또는 -C(O)N(R^B)-이고, 여기서 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^8로 임의로 치환되며, W, X, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 C(R^3) 또는 N이고, 여기서 W 및 X 중 적어도 하나는 N이며, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, R^2는 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되고, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는

$-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며, 각각의 R^7 및 R^8은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0078] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된다.

[0079] 일부 구현예에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로 단환식 고리, 예를 들어, 단환식 사이클로알킬, 단환식 헤테로사이클릴, 단환식 아릴, 또는 단환식 헤테로아릴이다. 단환식 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화(예를 들어, 방향족)될 수 있다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 3 내지 10개의 고리 원자(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 고리 원자)를 포함하는 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 4원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 4원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 5원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 5원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 6원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 6원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 7원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 7원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 8원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 8원 단환식 고리이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 단환식 고리이다.

[0080] 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 이환식 고리, 예를 들어, 이환식 사이클로알킬, 이환식 헤테로사이클릴, 이환식 아릴, 또는 이환식 헤테로아릴이다. 이환식 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화(예를 들어, 방향족)될 수 있다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 융합, 가교 또는 스파이로 고리계를 포함하는 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 4 내지 18개의 고리 원자(예를 들어, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개의 고리 원자)를 포함하는 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 6원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 6원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 7원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 7원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 8원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 8원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 9원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 9원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 10원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 10원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 11원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 11원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 12원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 12원 이환식 고리이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 이환식 고리이다.

[0081] 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 삼환식 고리, 예를 들어, 삼환식 사이클로알킬, 삼환식 헤테로사이클릴, 삼환식 아릴, 또는 삼환식 헤테로아릴이다. 삼환식 고리는 포화, 부분 불포화, 또는 완전 불포화(예를 들어, 방향족)될 수 있다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 융합, 가교 또는 스파이로 고리계, 또는 이들의 조합을 포함하는 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 6 내지 24개의 고리 원자(예를 들어, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24개의 고리 원자)를 포함하는 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 8원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 8원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 9원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 9원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, A는 10원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, B는 10원 삼환식 고리이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 삼환식 고리이다.

[0082] 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 단환식 사이클로알킬, 단환식 헤테로사이클릴, 단환식 아릴, 또는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 이환식 사이클로알킬, 이환식 헤테로사이클릴, 이환식 아릴, 또는 이환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 삼환식 사이클로알킬, 삼환식 헤테로사이클릴, 삼환식 아릴, 또는 삼환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 단환식 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 단환식 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 이환식 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 이환식 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 단환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 이환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 이환식 헤테로아릴이다.

[0083] 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 질소 함유 헤테로사이클릴, 예를 들어 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 질소 함유 헤테로사이클릴의 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 질소 함유 헤테로사이클릴은 단환식, 이환식, 또는 삼환식이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 적어도 6개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 질소 함유 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 질소 함유 헤테로사이클릴의 하나 이상의 질소는, 예를 들어 R^1로 치환된다.

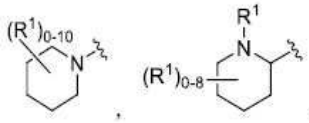
[0084] 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 질소 함유 헤테로아릴, 예를 들어 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 질소 함유 헤테로아릴의 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 질소 함유 헤테로아릴은 단환식, 이환식, 또는 삼환식이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 또는 적어도 6개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 4개의 질소 원자를 포함하는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, A 또는 B는 독립적으로 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 질소 함유 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 질소 함유 헤테로아릴의 하나 이상의 질소는, 예를 들어 R^1로 치환된다.

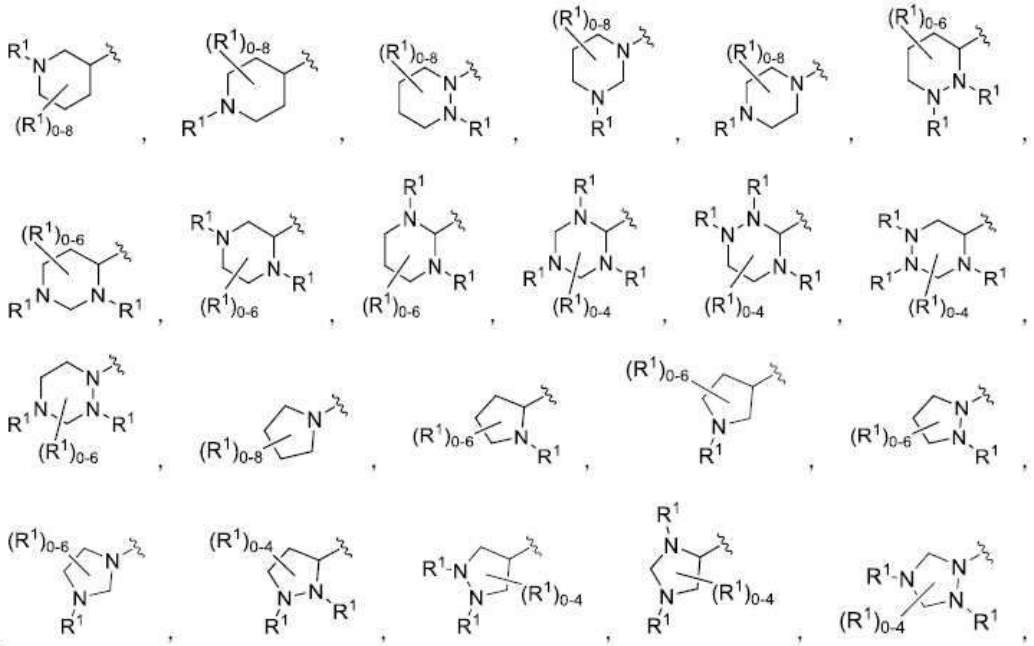
[0085] 일부 구현예에서, A는 6원 질소 함유 헤테로사이클릴, 예를 들어 하나 이상의 질소를 포함하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 1개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 2개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 3개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A는 4개의 질소 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릴이다. 6원 질소 함유 헤테로사이클릴의 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, A는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 6원 질소 함유 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 6원 질소 함유 헤테로사이클릴의 하나 이상의 질소는, 예를 들어 R^1로 치환된다. 일부 구현예에서, A는 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 6원 질소 함유 헤테로사이클릴이다.

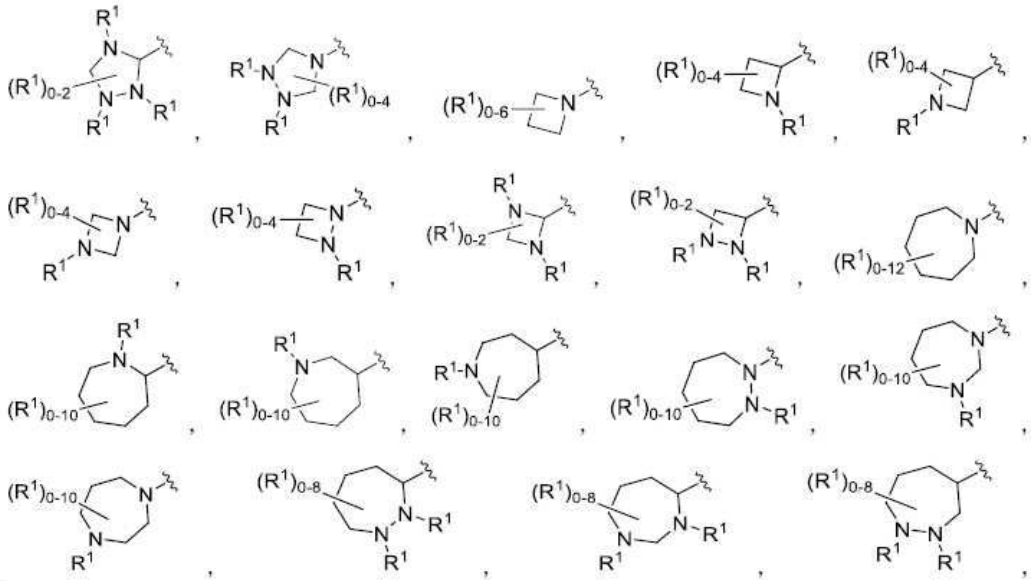
[0086] 일부 구현예에서, B는 5원 질소 함유 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴, 예를 들어 하나 이상의 질소를 포함하는 5원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 5원 헤테로아릴이다. 5원 질소 함유 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, B는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 5원

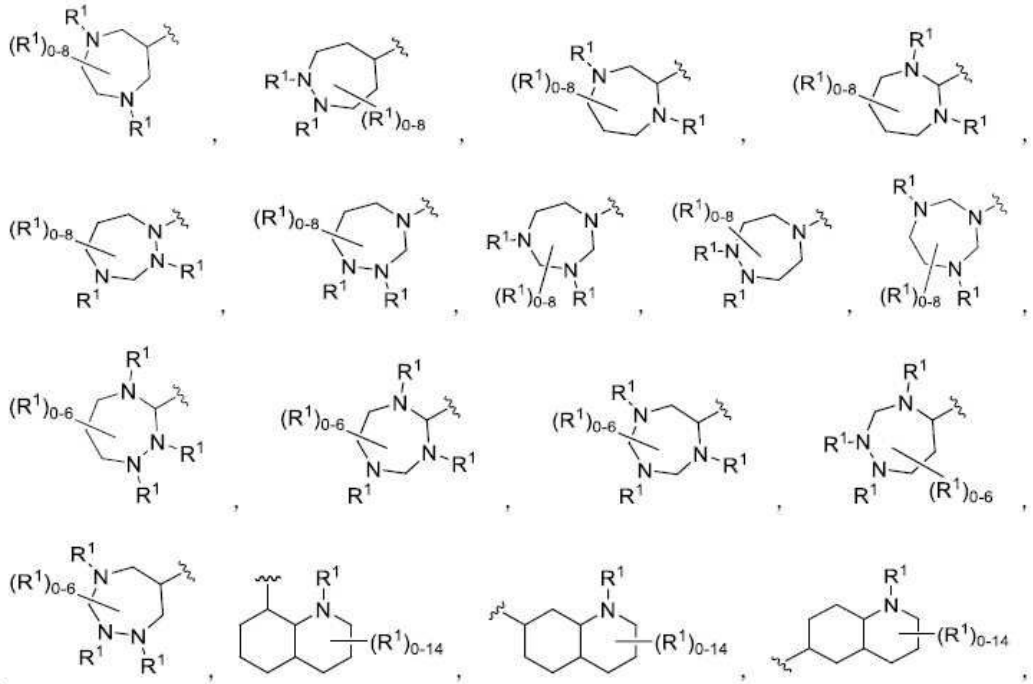
질소 함유 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, B는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 5원 질소 함유 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, 5원 질소 함유 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴의 하나 이상의 질소는, 예를 들어 R^1로 치환된다. 일부 구현예에서, B는 하나 이상의 추가 헤테로원자, 예를 들어 산소, 황, 붕소, 규소 또는 인 중 하나 이상을 포함하는 5원 질소 함유 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이다.

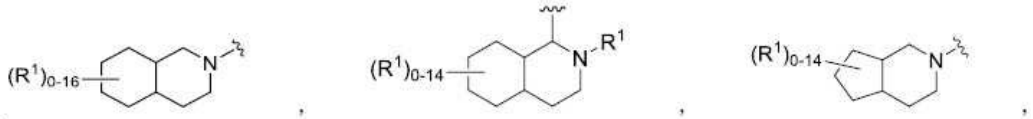
[0087] 일부 구현예에서, B는 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 질소 함유 이환식 헤테로아릴(예를 들어, 9원 질소 함유 이환식 헤테로아릴)이다. 일부 구현예에서, B는 1개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 2개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 3개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환식 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, B는 4개의 질소 원자를 포함하는 9원 이환식 헤테로아릴이다. 9원 이환식 헤테로아릴의 하나 이상의 질소 원자는 고리의 임의의 위치에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, B는 하나 이상의 R^1로 치환된 9원 이환식 헤테로아릴이다.

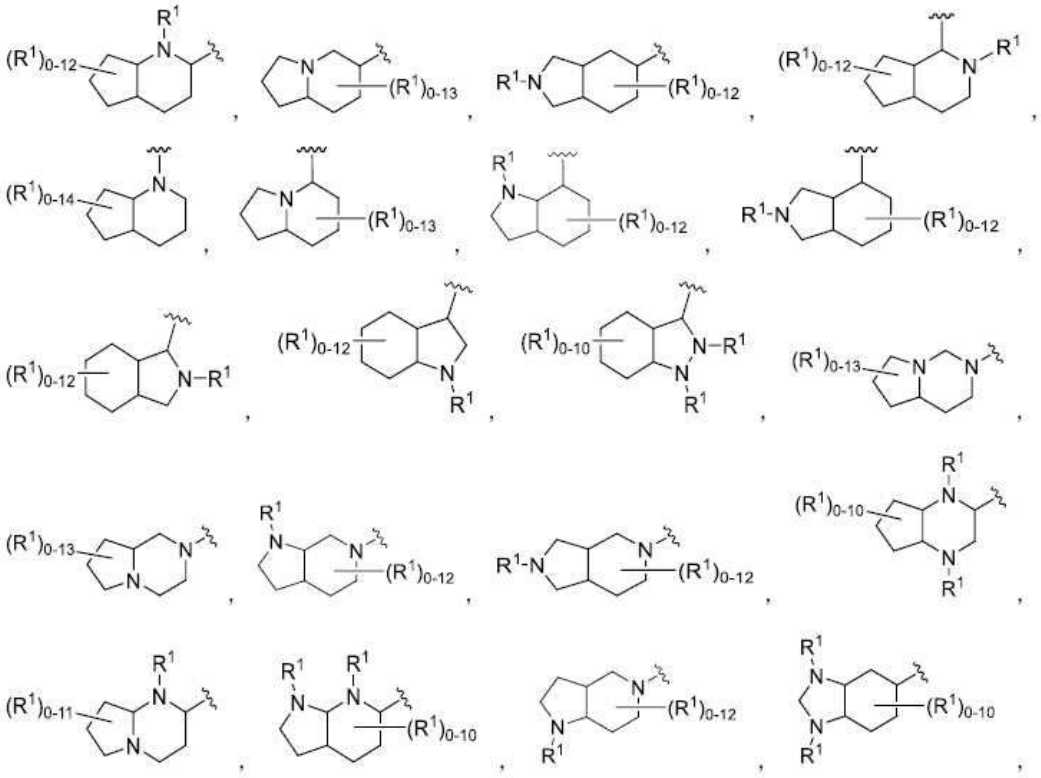
[0088] 일부 구현예에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로  .

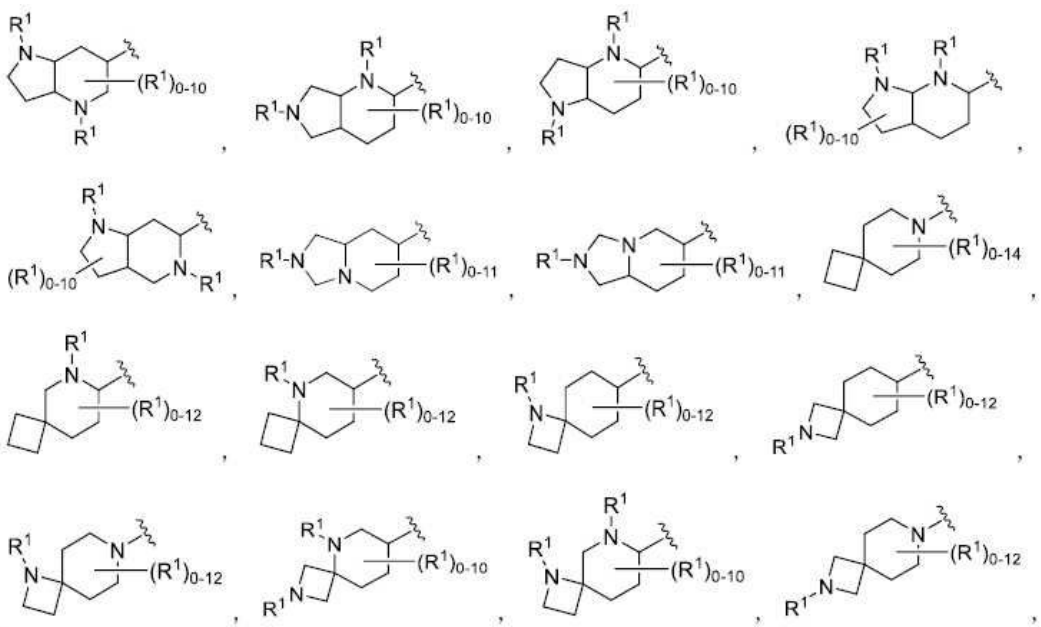
[0089]  .

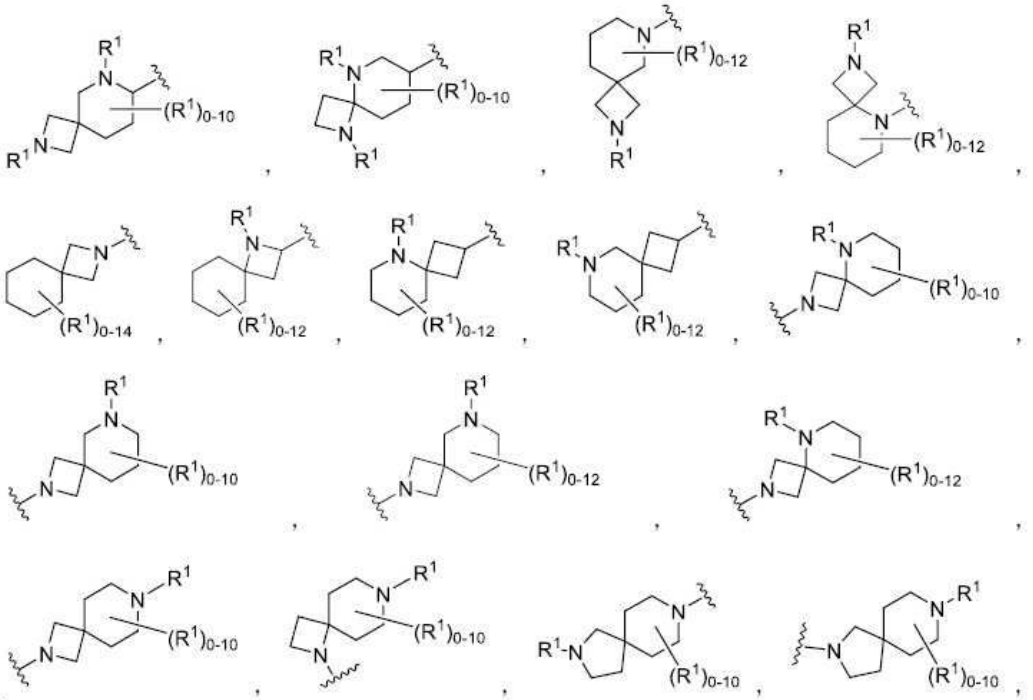
[0090]  .

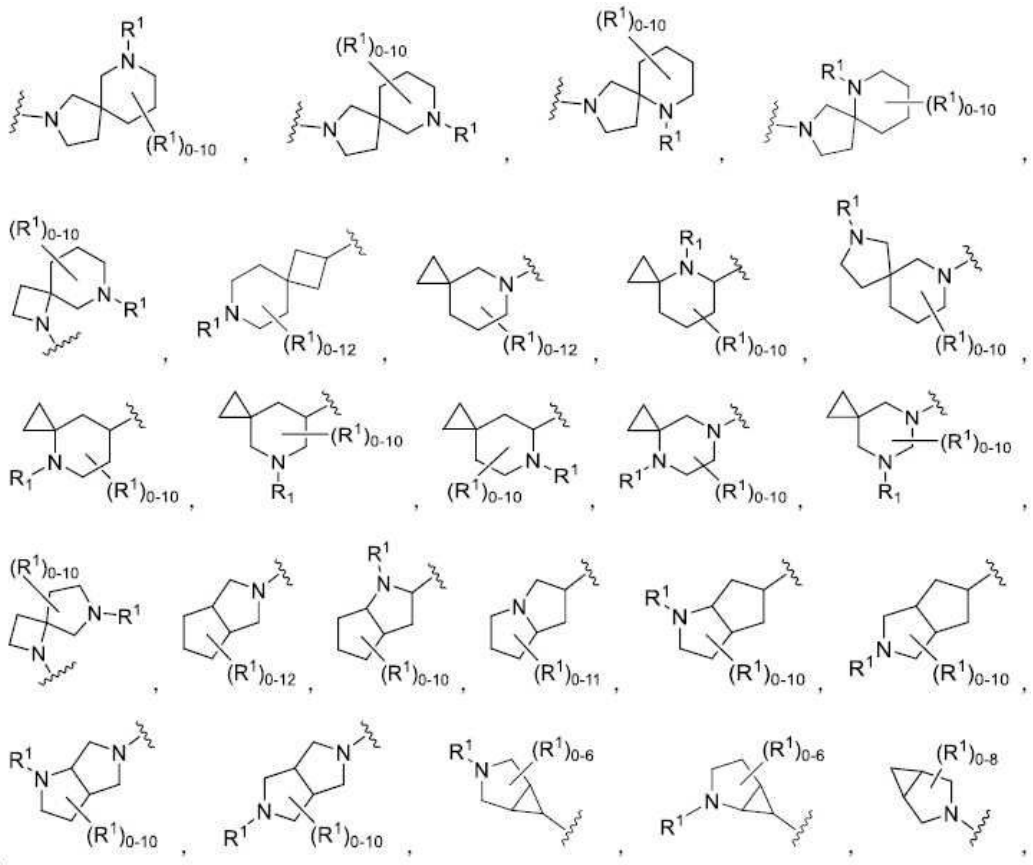
[0091] 

[0092] 

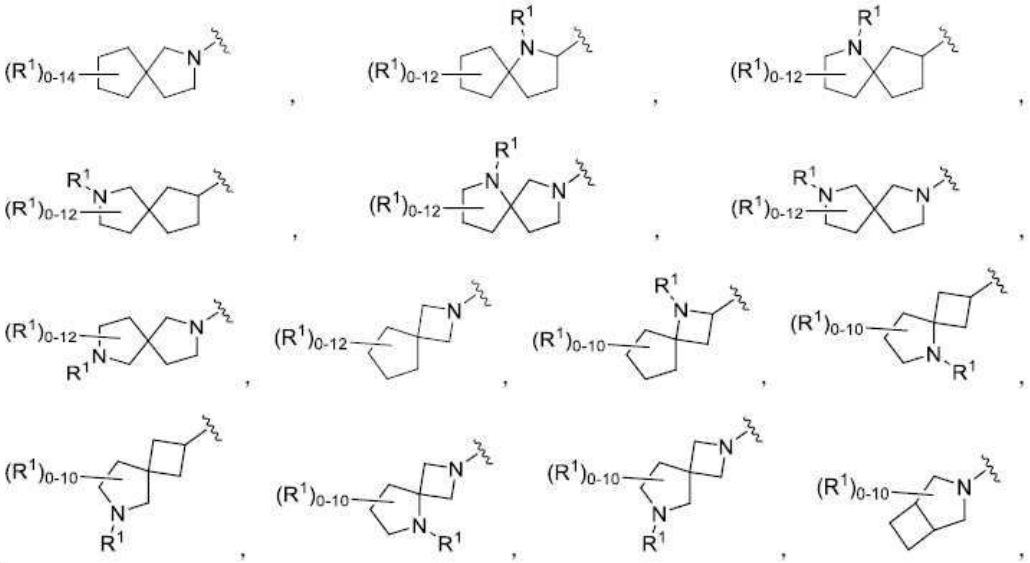
[0093] 

[0094] 

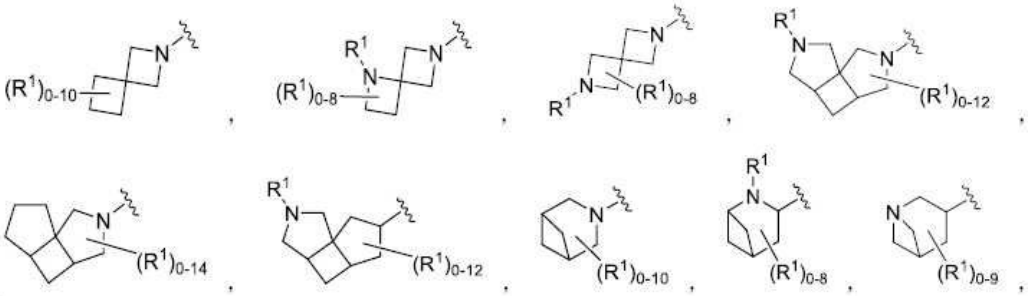
[0095] 

[0096] 

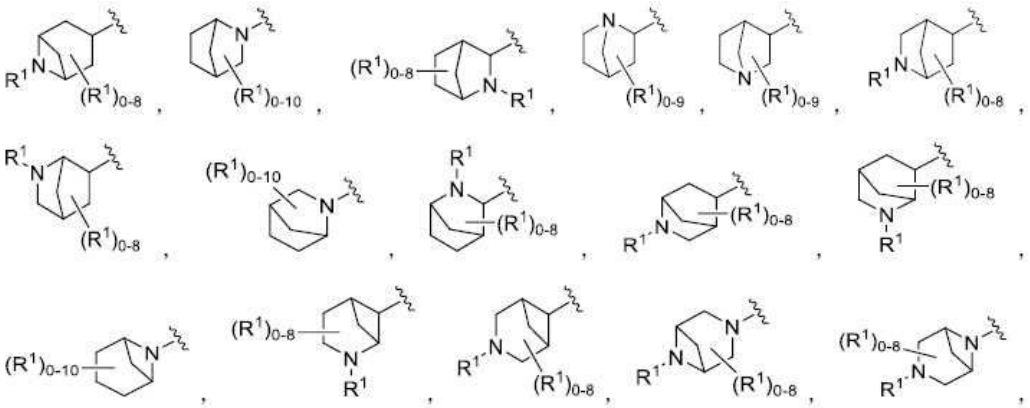
[0097]



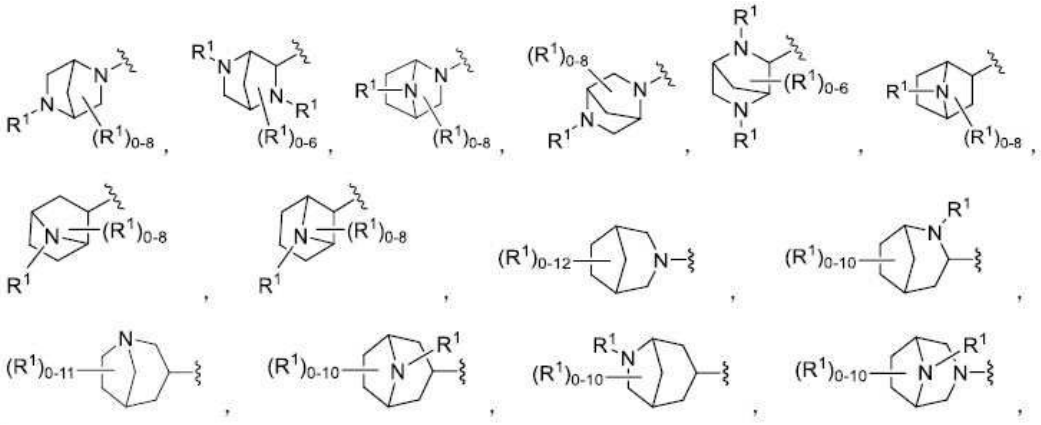
[0098]



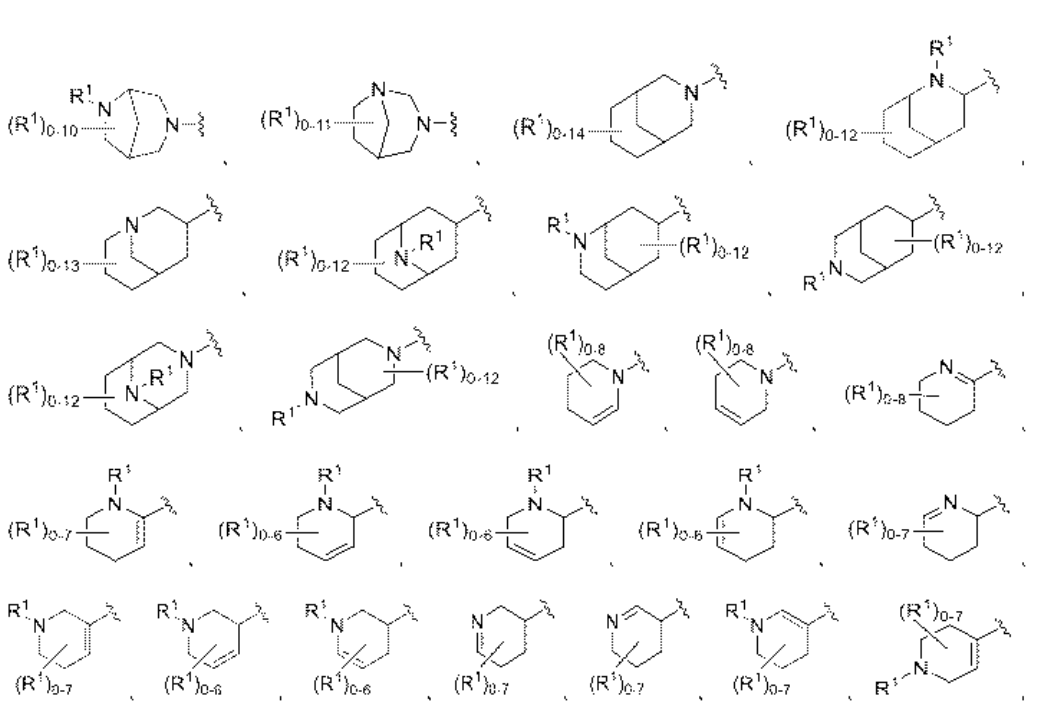
[0099]



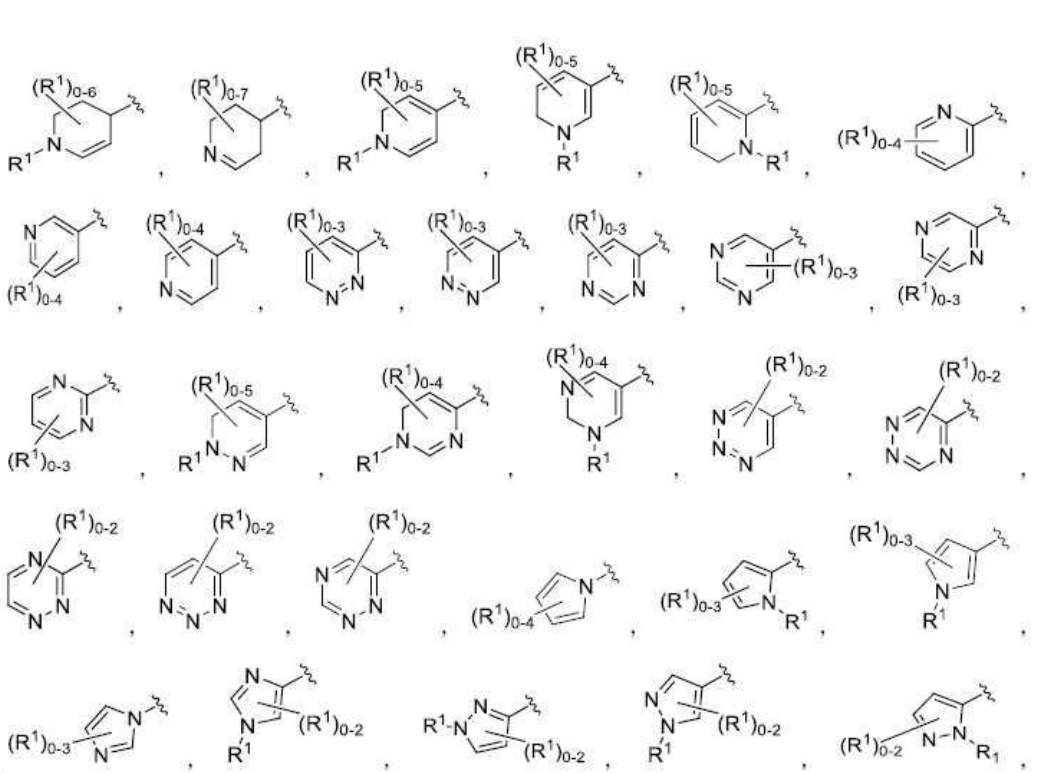
[0100]



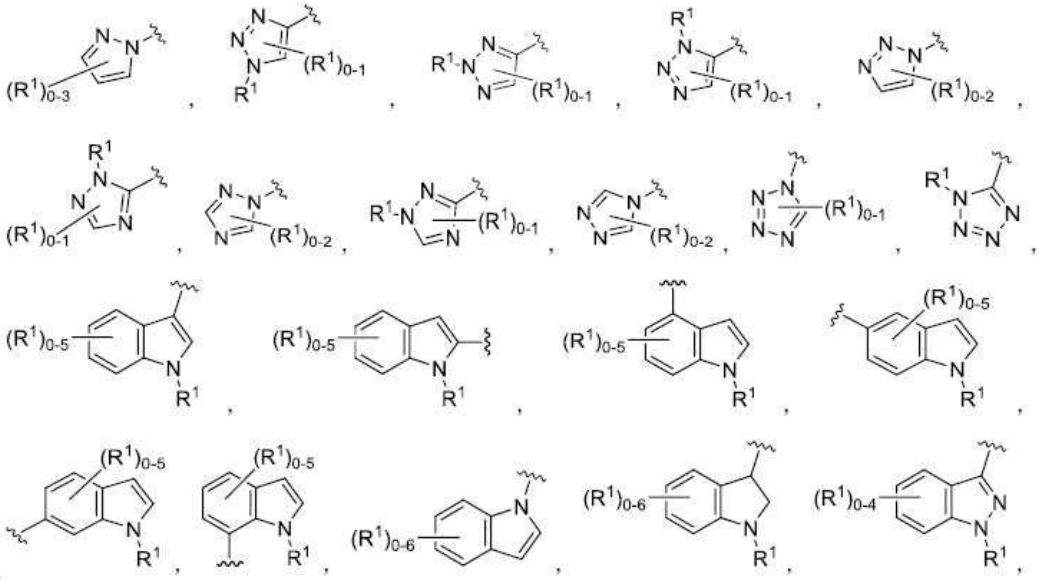
[0101]



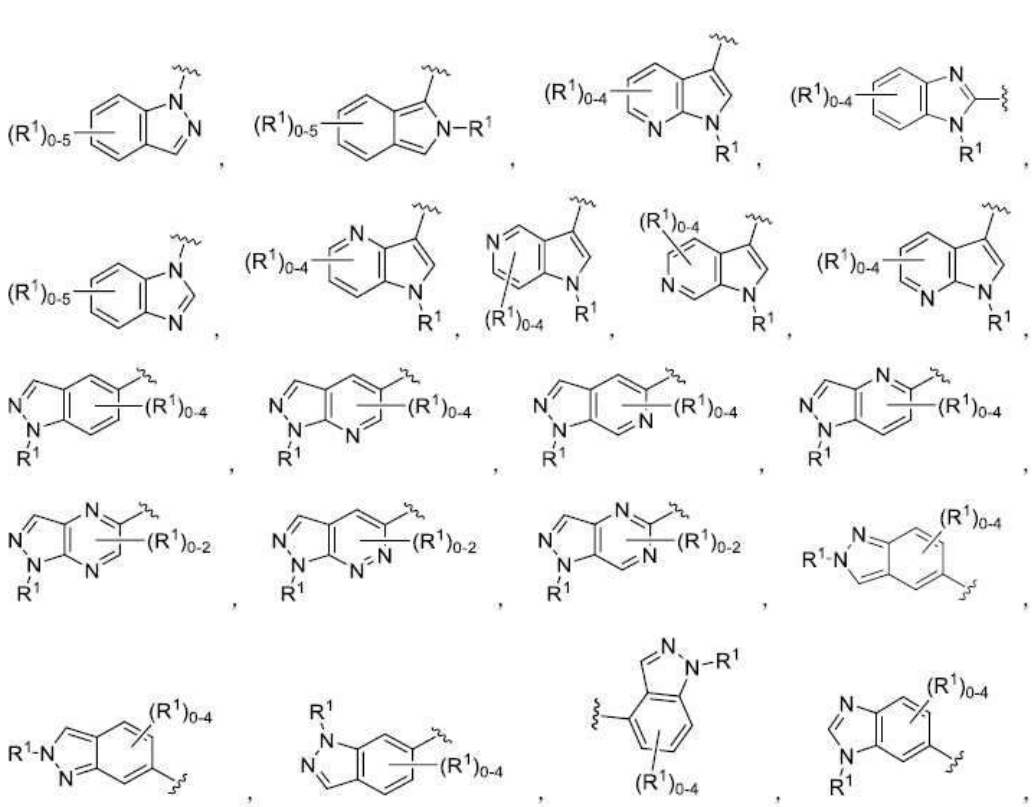
[0102]

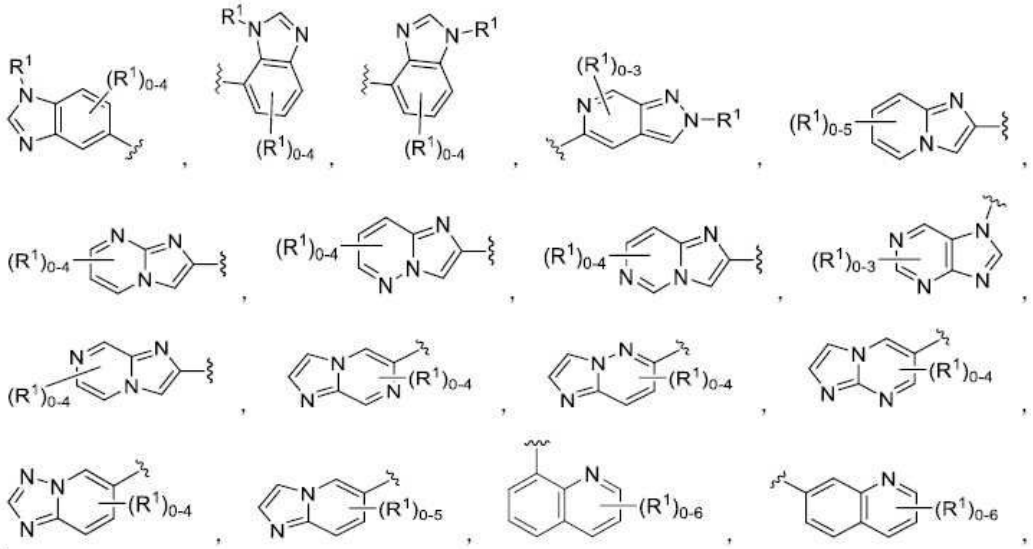


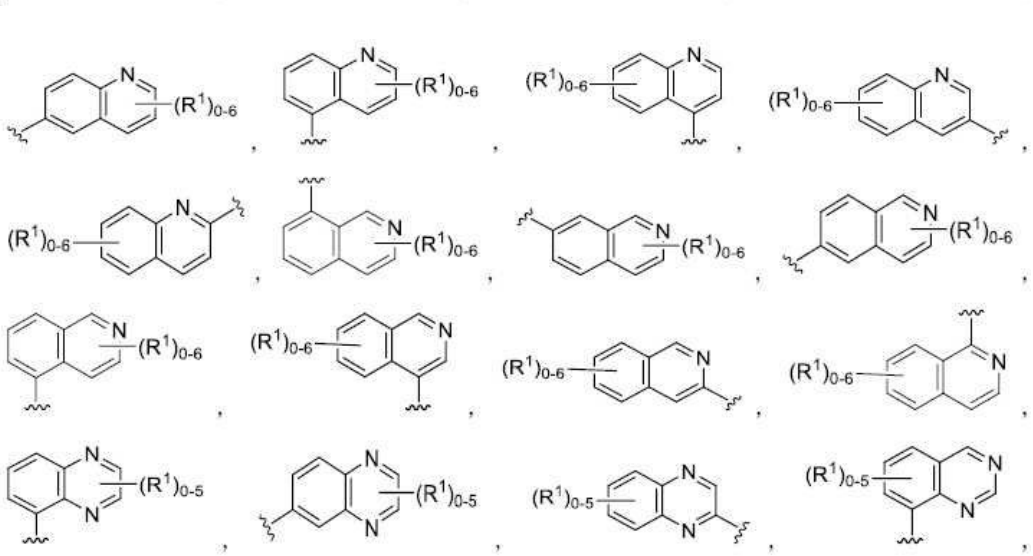
[0103]

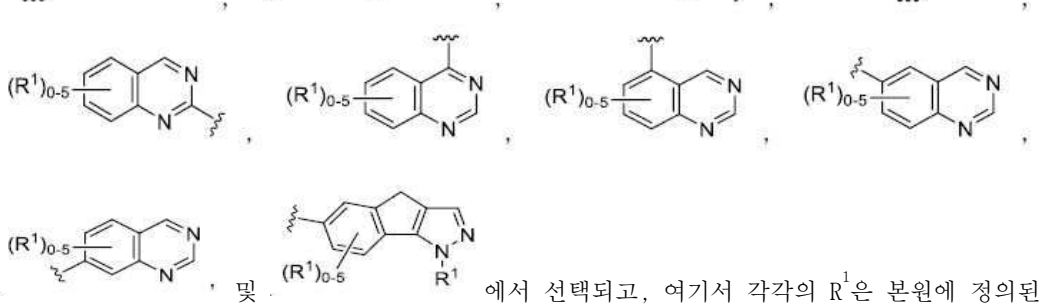


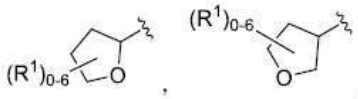
[0104]

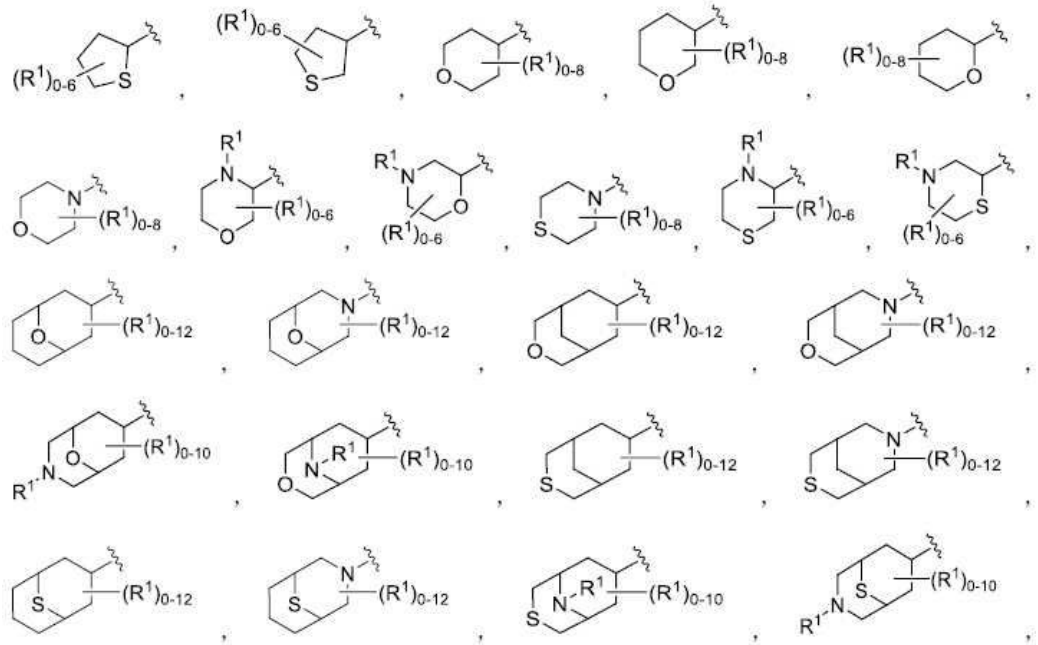


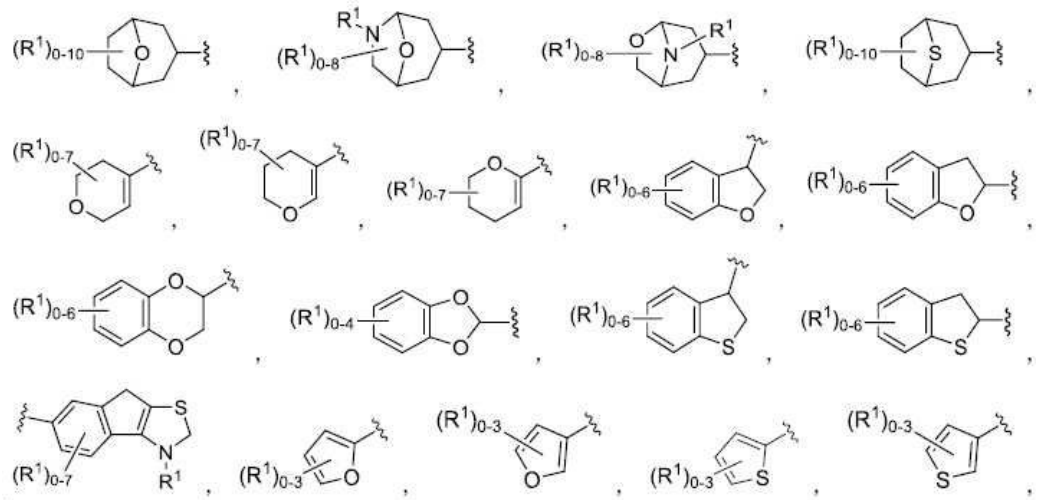
[0105] 

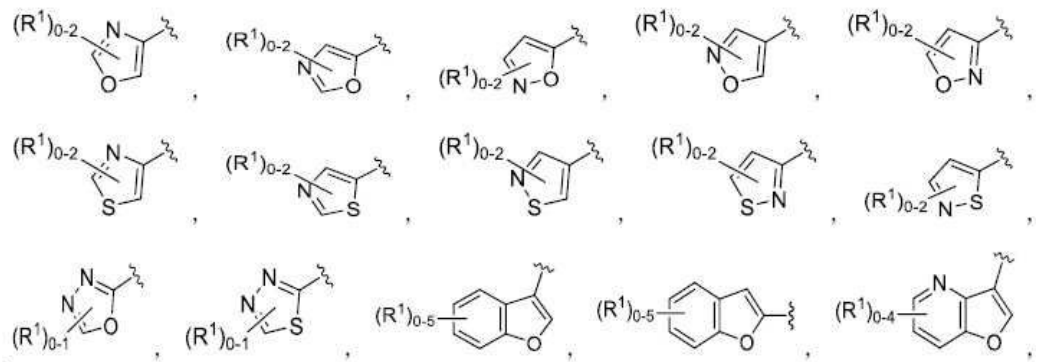
[0106] 

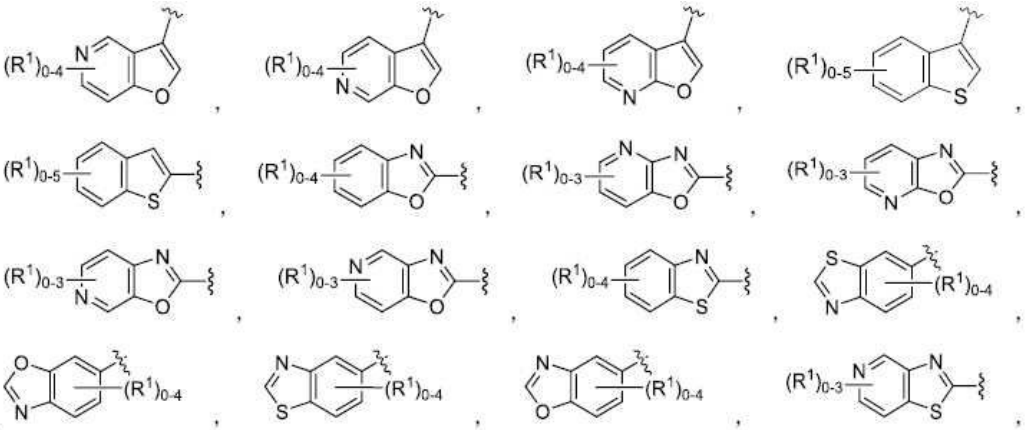
[0107]  , 및 에서 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 본원에 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, A 및 B는 각각 독립적으로 전술한 고리 중 하나의 포화, 부분 포화 또는 불포화(예를 들어, 방향족) 유도체이다. 일 구현예에서, A 및 B는 각각 독립적으로 전술한 고리 중 하나의 입체 이성질체이다.

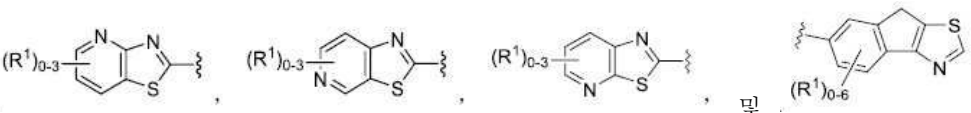
[0108] 일부 구현예에서, 각각의 A 및 B는 독립적으로  .

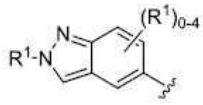
[0109] 

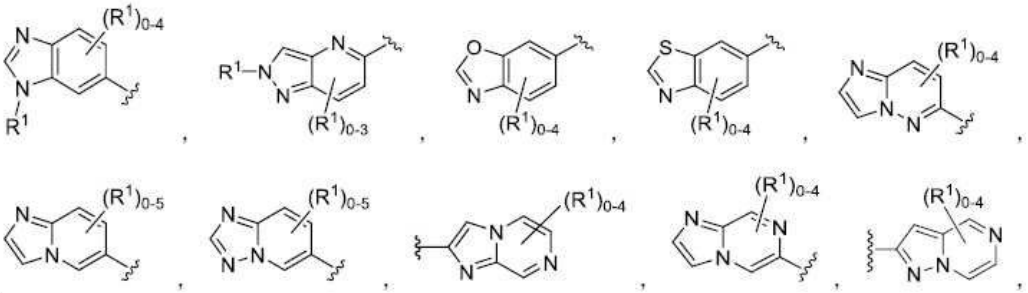
[0110] 

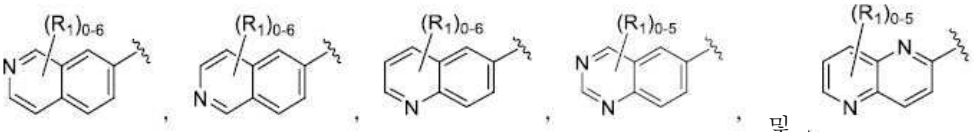
[0111] 

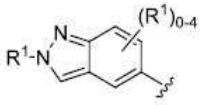
[0112] 

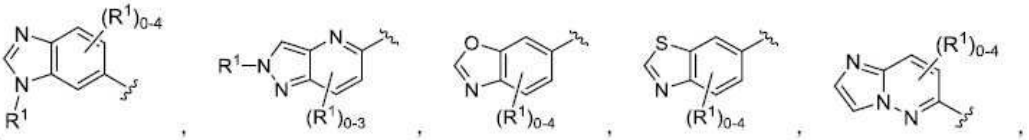
[0113]  및 에서 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 본원에 정의된 바와 같다. 일 구현예에서, A 및 B는 각각 독립적으로 전술한 고리 중 하나의 포화, 부분 포화 또는 불포화(예를 들어, 방향족) 유도체이다. 일 구현예에서, A 및 B는 각각 독립적으로 전술한 고리 중 하나의 입체 이성질체이다.

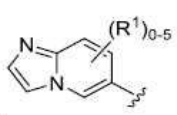
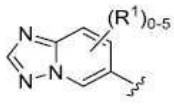
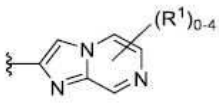
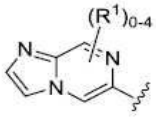
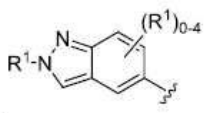
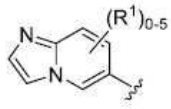
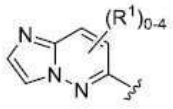
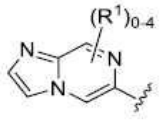
[0114] 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 

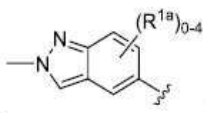
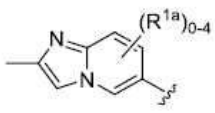
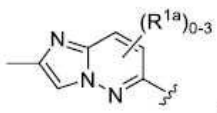
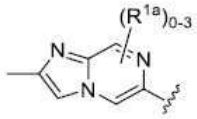
[0115] 

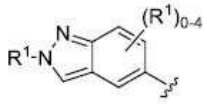
[0116]  및 에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다.

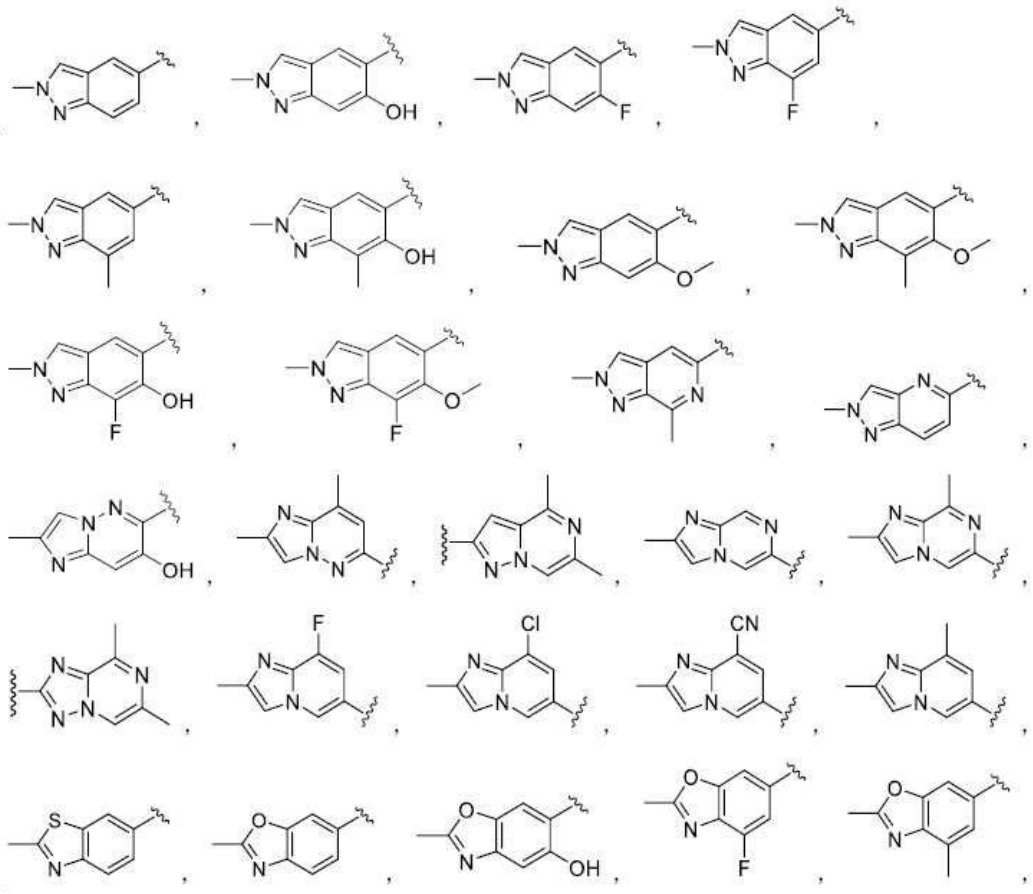
[0117] 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 

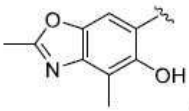
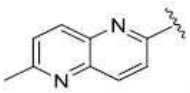
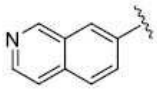
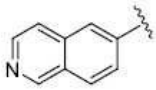
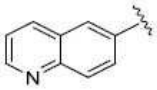
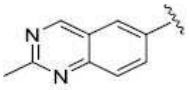
[0118] 

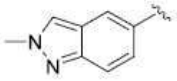
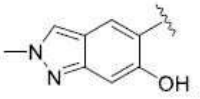
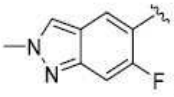
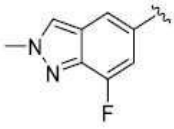
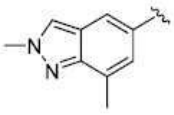
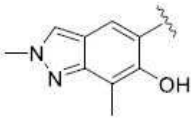
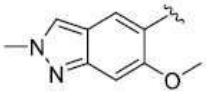
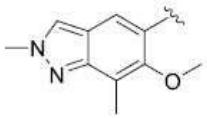
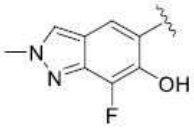
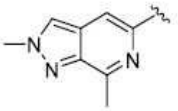
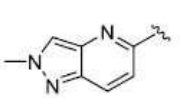
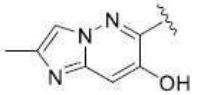
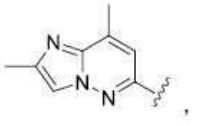
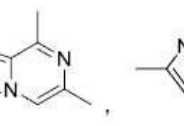
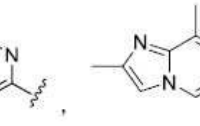
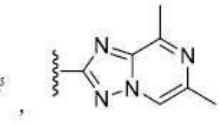
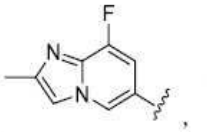
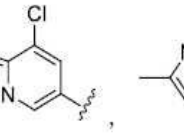
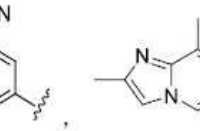
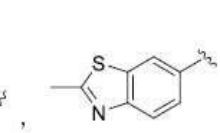
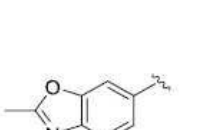
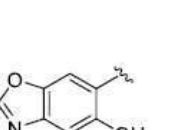
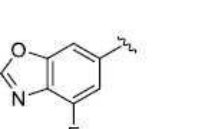
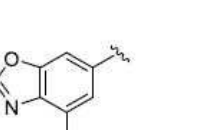
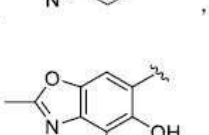
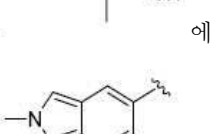
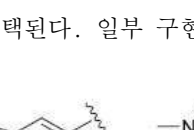
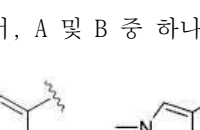
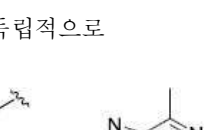
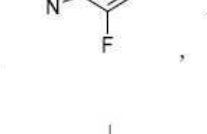
[0119]  ,  ,  ,  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  ,  ,  ,  에서 선택되고, 여기서 각각의 R^1은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

[0120]  ,  ,  및  에서 선택되고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬은 하나 이상의 R^7로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

[0121]  이고, 여기서 각각의 R^{1a}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 알킬, 헤테로알킬, 및 할로알킬은 하나 이상의 R^7로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

[0122] 

[0123]  ,  ,  ,  ,  , 및 

[0124] 에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

[0125]

[0126] , , , , 및

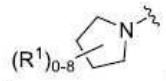
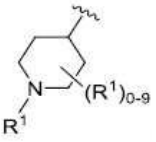
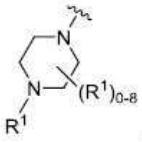
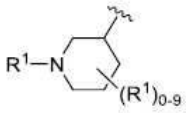
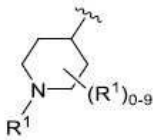
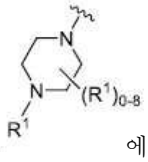
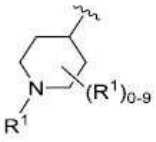
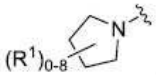
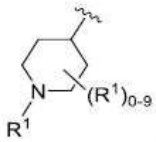
[0127] 에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

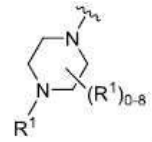
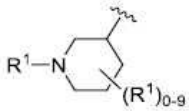
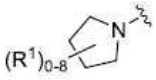
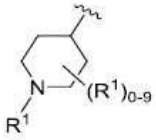
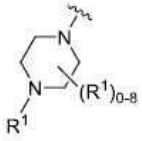
[0128] , , , ,

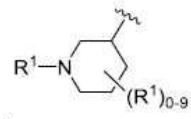
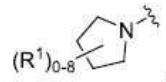
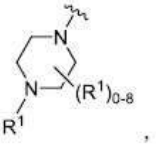
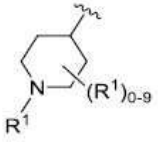
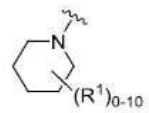
[0129] , , , , , 및

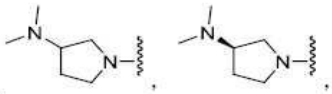
에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

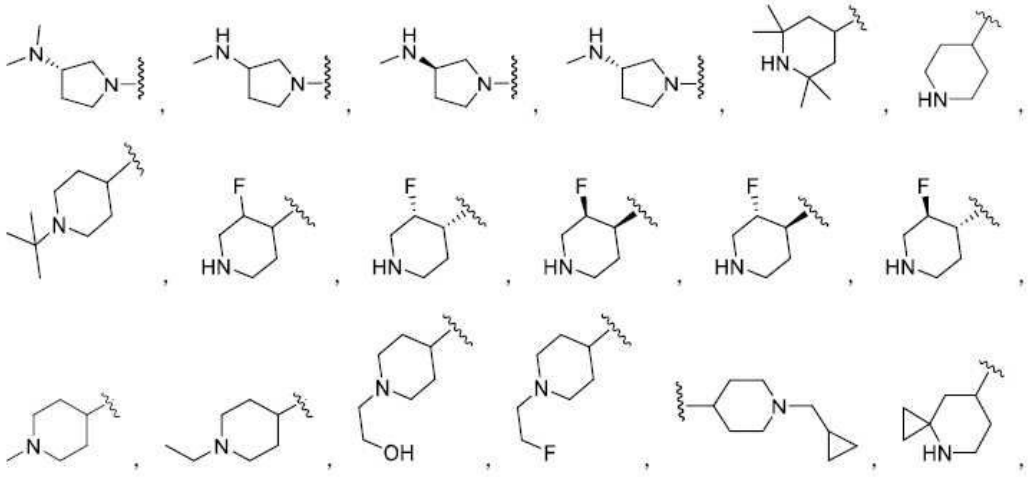
[0130]  이다.

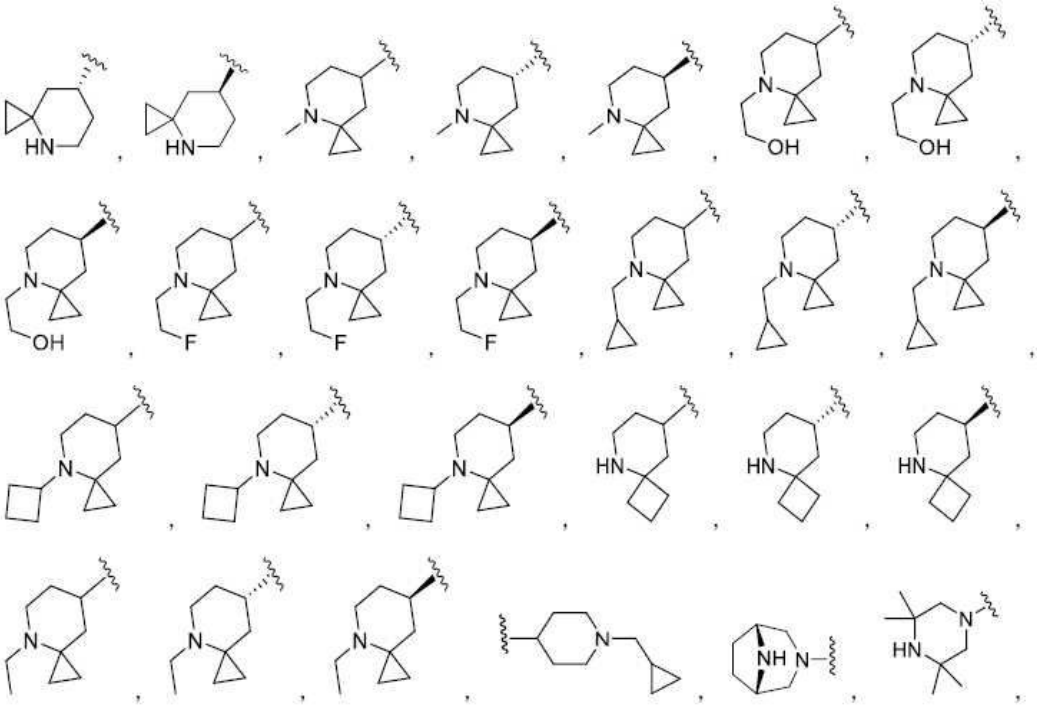
[0131] 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 단환식 헤테로사이클릴 또는 이환식 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 질소 함유 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 하나 이상의 R^1로 임의로 치환된 4-8원 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  ,  ,  , 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는  이고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A는  ,  ,

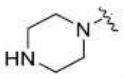
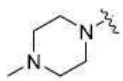
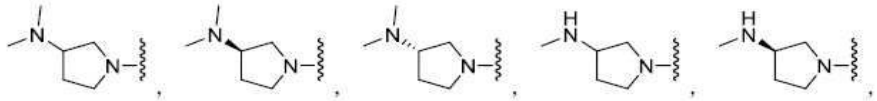
[0132]  , 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, B는  ,  ,  , 및

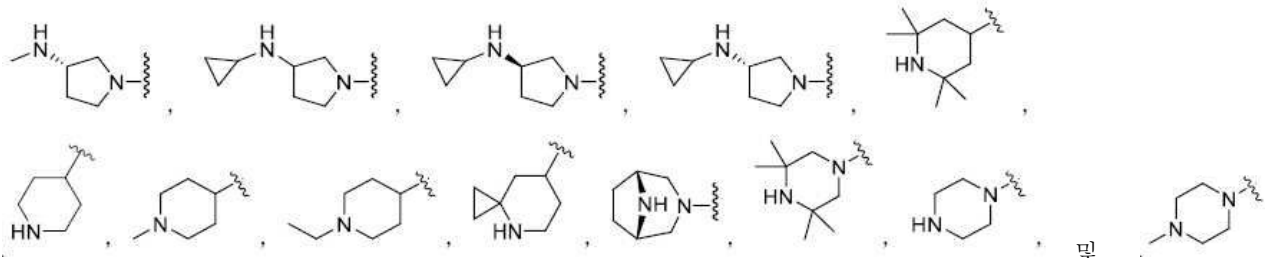
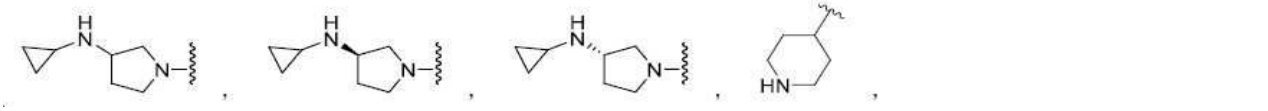
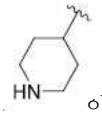
[0133]  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, B는  ,  ,  , 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다.

[0134] 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 

[0135] 

[0136] 

[0137]  및  에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로 

[0138]  에서 선택된다. 일부 구현예에서, A는 선택되고 A 및 B 중 하나는 독립적으로  에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는  이다.

[0139] 일부 구현예에서, X는 N이다. 일부 구현예에서, W는 N이다. 일부 구현예에서, W 및 X는 둘 다 독립적으로 N이다. 일부 구현예에서, Z^1은 $C(R^3)$(예를 들어, CH)이다. 일부 구현예에서, Z^1은 N이다. 일부 구현예에서, X는 N이고 W, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^3)$이다. 일부 구현예에서, X 및 Z^1은 각각 독립적으로 N이고 W 및 Z^2는 $C(R^3)$이다. 일부 구현예에서, X 및 W는 각각 독립적으로 N이고 Z^1은 $C(R^3)$이다. 일부 구현예에서, 각각의 W, X, 및 Z^1은 각각 독립적으로 N이고, Z^1은 $C(R^3)$이다.

[0140] 일부 구현예에서, R^1는 수소이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_2-C_6-알카이닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6-할로알킬(예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 구현예에서, R^1은 비치환된 C_1-C_6-알킬, 비치환된 C_2-C_6-알케닐, 비치환된 C_2-C_6-알카이닐, 비치환된 C_1-C_6-헤테로알킬, 또는 비치환된 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6-알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_2-C_6-알카이닐이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 메틸이다.

[0141] 일부 구현예에서, R^1은 사이클로알킬(예를 들어, 3-7원 사이클로알킬)이다. 일부 구현예에서, R^1은 헤테로사이클릴(예를 들어, 3-7원 헤테로사이클릴)이다. 일부 구현예에서, R^1은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6 알케닐렌-아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클릴, 비치환된 아릴, 비치환된 C_1-C_6 알킬렌-아릴, 비치환된 C_1-C_6 알케닐렌-아릴, 비치환된 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6 알킬렌-아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 C_1-C_6 알케닐렌-아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로

치환된 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1은 하나 이상의 R^5로 치환된 헤테로아릴이다.

[0143] 일부 구현예에서, R^1은 $-OR^A$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-NR^BR^C$(예를 들어, NH_2 또는 NMe_2)이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-NR^BC(O)R^D$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-C(O)NR^BR^C$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-C(O)R^D$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-C(O)OR^D$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-SR^E$이다. 일부 구현예에서, R^1은 $-S(O)_xR^D$이다. 일부 구현예에서, R^1은 할로, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도이다. 일부 구현예에서, R^1은 사이아노이다. 일부 구현예에서, R^1은 나이트로($-NO_2$)이다. 일부 구현예에서, R^1은 옥소이다.

[0144] 일부 구현예에서, 두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, 두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 구현예에서, 두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 원자와 함께, 5원 또는 6원 아릴을 형성한다. 일부 구현예에서, 두 개의 R^1기는 이들이 부착되는 원자와 함께, 5원 또는 6원 헤테로아릴을 형성한다. 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 치환될 수 있다.

[0145] 일부 구현예에서, R^3은 수소이다. 일부 구현예에서, R^3은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^3은 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^3은 메틸이다.

[0146] 일부 구현예에서, L은 부재한다. 일부 구현예에서, L은 하나 이상의 R^8로 임의로 치환된 C_1-C_6-알킬렌이다. 일부 구현예에서, L은 하나 이상의 R^8로 임의로 치환된 C_1-C_6-헤테로알킬렌이다. 일부 구현예에서, L은 C(O)이다. 일부 구현예에서, L은 $-C(O)N(R^B)-$이다.

[0147] 일부 구현예에서, R^5는 C_1-C_6-알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_2-C_6-알카이닐이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 비치환된 C_1-C_6-알킬, 비치환된 C_2-C_6-알케닐, 비치환된 C_2-C_6-알카이닐, 비치환된 C_1-C_6-할로알킬, 또는 비치환된 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 C_1-C_6-알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 C_2-C_6-알케닐이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 C_2-C_6-알카이닐이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 C_1-C_6-할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 C_1-C_6-헤테로알킬이다.

[0148] 일부 구현예에서, R^5는 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 아릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클릴, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^5는 하나 이상의 R^6으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0149] 일부 구현예에서, R^5는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도)이다. 일부 구현예에서, R^5는 사이아노이다. 일부 구현예에서, R^5는 옥소이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-OR^A$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-NR^BR^C$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-NR^BC(O)R^D$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-NO_2$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-C(O)NR^BR^C$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-C(O)R^D$이다. 일부 구현예에서, R^5는 $-C(O)OR^D$이다. 일부 구현예에서, R^5

는 -SR^E이다. 일부 구현예에서, R^5는 -$S(O)_xR^D$이다.

[0150] 일부 구현예에서, R^6은 C_1-C_6-알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 C_1-C_6-헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 C_1-C_6 할로알킬(예를 들어, -CF_3 또는 -CHF_2)이다. 일부 구현예에서, R^6은 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6은 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^6은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^6은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6은 할로이다. 일부 구현예에서, R^6은 사이아노이다. 일부 구현예에서, R^6은 옥소이다. 일부 구현예에서, R^6은 -OR^A이다.

[0151] 일부 구현예에서, R^A는 수소이다. 일부 구현예에서, R^A는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 구현예에서, R^A는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^A는 아릴이다. 일부 구현예에서, R^A는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^A는 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 구현예에서, R^A는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^A는 C(O)R^D이다. 일부 구현예에서, R^A는 -$S(O)_xR^D$이다.

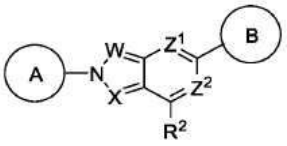
[0152] 일부 구현예에서, R^B, R^C, 또는 둘 다는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 -OR^A이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^B 및 R^C 중 하나는 수소이고, R^B 및 R^C 중 나머지 하나는 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7(예를 들어, 한 개, 두 개, 또는 세 개의 R^7)로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성한다.

[0153] 일부 구현예에서, R^D는 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질), 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^D는 수소이다. 일부 구현예에서, R^D는 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸)이다. 일부 구현예에서, R^D는 C_1-C_6 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, R^D는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^D는 사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^D는 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, R^D는 아릴이다. 일부 구현예에서, R^E는 아릴이다. 일부 구현예에서, R^D는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^D는 C_1-C_6 알킬렌-아릴(예를 들어, 벤질)이다. 일부 구현예에서, R^D는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이다.

[0154] 일부 구현예에서, x는 0 내지 2의 정수(예를 들어, 0, 1, 또는 2)이다. 일부 구현예에서, x는 0이다. 일부 구현예에서, x는 1이다. 일부 구현예에서, x는 2이다.

[0155] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-a의 화합물,

[0156] [화학식 I-a]

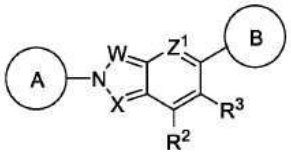


[0157] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체이성질체이되, 화학식 I-a에서, A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W, X, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 C(R^3) 또는 N이고, 여기서 W 및 X 중 적어도 하나는 N이며, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌

-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이고, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0158] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-b의 화합물,

[0159] [화학식 I-b]

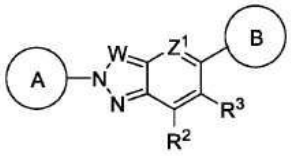
[0160] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-b에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W, X, Z^1, 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N이고, 여기서 W 및 X 중 적어도 하나는 N이며, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이

닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나 R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리이며, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이고, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0161] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-c의 화합물,

[0162] [화학식 I-c]

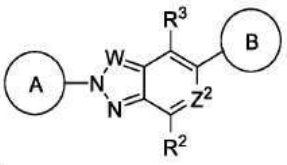


[0163] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-c에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W 및 Z^1은 각각 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N이고, 각각의

R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이고, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0164] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-d의 화합물,

[0165] [화학식 I-d]

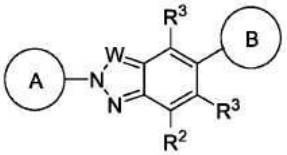
[0166] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-d에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아

릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W 및 Z^2는 각각 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N이고, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되며, R^2는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 치환되고, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되고, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0167] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-e의 화합물,

[0168] [화학식 I-e]

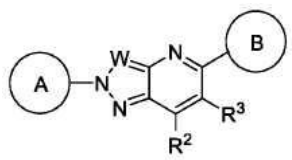


[0169] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체

이성질체이되, 화학식 I-e에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W는 $C(R^3)$ 또는 N이고, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이고, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0170] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-f의 화합물,

[0171] [화학식 I-f]

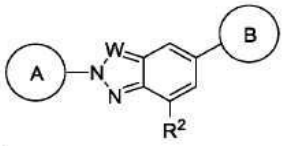
[0172] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체이성질체이되, 화학식 I-f에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아

릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W는 $C(R^3)$ 또는 N이고, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 치환되며, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되고, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0173] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-g의 화합물,

[0174] [화학식 I-g]

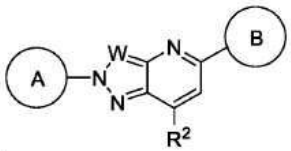
[0175] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-g에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아

릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W는 $C(R^3)$ 또는 N이며, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴을 형성하며, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되고, R^2는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이며, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되며, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되며, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이며, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이고, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하며, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이고, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, 각각의 R^{A1}는 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0176] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-h의 화합물,

[0177] [화학식 I-h]

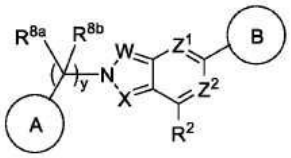
[0178] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-h에서 A 및 B는 각각 독립적으로 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아

릴이고, 이들 각각은 하나 이상의 R^1로 임의로 치환되며, W는 $C(R^3)$ 또는 N이고, 각각의 R^1은 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_2-C_6 알케닐렌-아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, C_1-C_6 헤테로알킬렌-헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되거나, 두 개의 R^1기는, 이들이 부착되는 원자와 함께, 3-7원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환되며, R^2는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 또는 $-OR^A$이고, R^3은 수소, C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-OR^A$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^5로 임의로 치환되고, 각각의 R^4는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카이닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 R^6으로 임의로 치환되고, 각각의 R^5는 C_1-C_6-알킬, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알카이닐, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, $-OR^A$, $-NR^BR^C$, $-NR^BC(O)R^D$, $-NO_2$, $-C(O)NR^BR^C$, $-C(O)R^D$, $-C(O)OR^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-헤테로알킬, C_1-C_6-할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^A$이고, 각각의 R^A는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이며, 각각의 R^B 및 R^C는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^D$, 또는 $-S(O)_xR^D$이거나, R^B 및 R^C는 이들이 부착되는 원자와 함께, 하나 이상의 R^7로 임의로 치환되는 3-7원 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 각각의 R^D는 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알카이닐, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬렌-아릴, 또는 C_1-C_6 알킬렌-헤테로아릴이며, 각각의 R^7은 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, 각각의 R^{A1}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며, x는 0, 1, 또는 2이다.

[0179] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-i의 화합물,

[0180] [화학식 I-i]

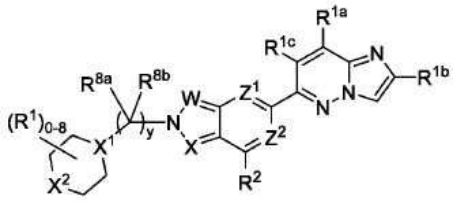
[0181] 

, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-i에서 A, B, W, X, Z^1, Z^2, 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, 각각의 R^{8a} 및

R^{8b}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이며, y는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0182] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-j의 화합물,

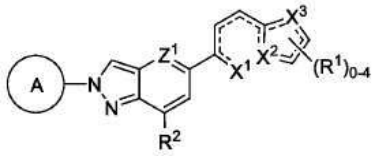
[0183] [화학식 I-j]



[0184] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-j에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{8a} 및 R^{8b}는 독립적으로 C_1-C_6-알킬, 할로, 사이아노, 옥소, 또는 $-OR^{A1}$이고, X^1은 $C(R^1)$ 또는 N이며, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이고, y는 0, 1, 2, 3, 또는 4이며, W, X, Z^1, Z^2, R^1, 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0185] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-k의 화합물,

[0186] [화학식 I-k]



[0187] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-k에서 각각의 X^1 및 X^3은 독립적으로 $C(R^3)$ 또는 N이고, X^2는 C 또는 N이며, A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0188] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-l의 화합물,

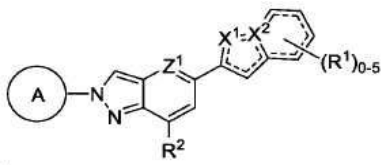
[0189] [화학식 I-l]



[0190] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-l에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0191] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-m의 화합물,

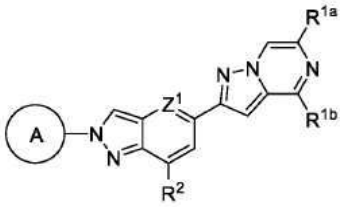
[0192] [화학식 I-m]



[0193] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-m에서 각각의 X^1 및 X^3은 독립적으로 $C(R^1)$ 또는 N이고, X^2는 C 또는 N이며, A, Z^1, R^1 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

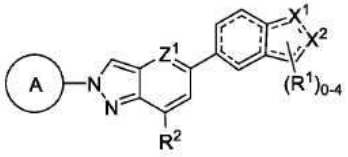
[0194] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-n의 화합물,

[0195] [화학식 I-n]

[0196]  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-n에서 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

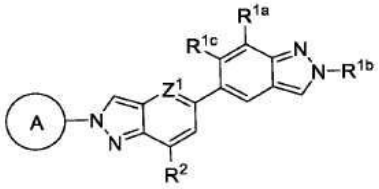
[0197] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-o의 화합물,

[0198] [화학식 I-o]

[0199]  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-o에서 각각의 X^1 및 X^2는 독립적으로 $C(R^1)$ 또는 N이고, A, Z^1, R^1 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

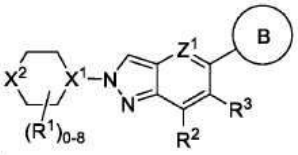
[0200] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-p의 화합물,

[0201] [화학식 I-p]

[0202]  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-p에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, A, R^A, Z^1, R^1 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

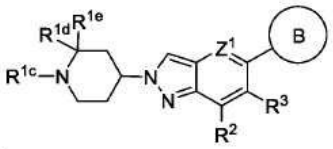
[0203] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-q의 화합물,

[0204] [화학식 I-q]

[0205]  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-q에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, B, Z^1, R^1, R^2 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0206] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-r의 화합물,

[0207] [화학식 I-r]



[0208] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-r에서 각각의 R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 또는 헤테로알킬이거나, R^{1d} 및 R^{1e}는 이들이 부착되는 원자와 함께, 삼원 또는 사원 사이클로알킬기를 형성하고, 각각의 B, Z^1, Z^2, R^2, 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0209] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-s의 화합물,

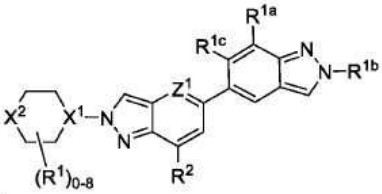
[0210] [화학식 I-s]



[0211] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-s에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, R^2, 및 R^3은 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0212] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-t의 화합물,

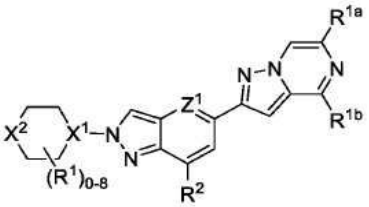
[0213] [화학식 I-t]



[0214] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-t에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, 및 R^{1c}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

[0215] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-u의 화합물,

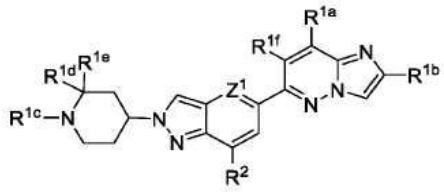
[0216] [화학식 I-u]

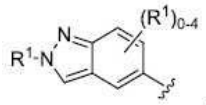


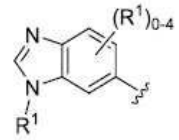
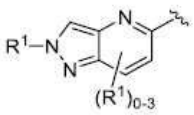
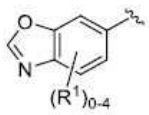
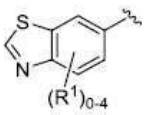
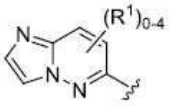
[0217] , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-u에서 X^1은 $C(R^1)$이고, X^2는 $C(R^1)_2$ 또는 $N(R^1)$이며, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 $-OR^A$이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

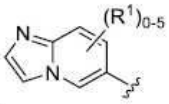
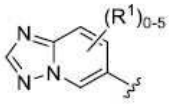
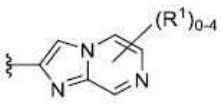
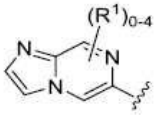
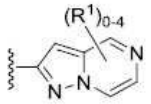
[0218] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 I-v의 화합물,

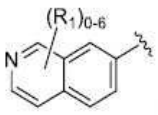
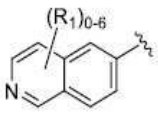
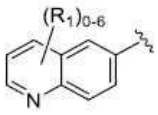
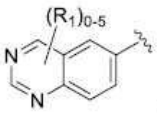
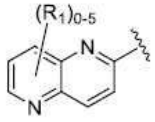
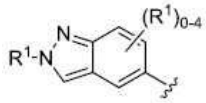
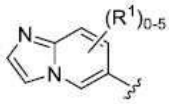
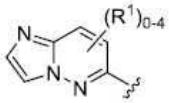
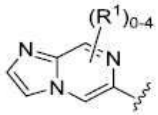
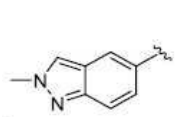
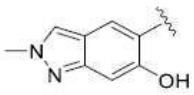
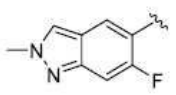
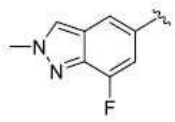
[0219] [화학식 I-s]

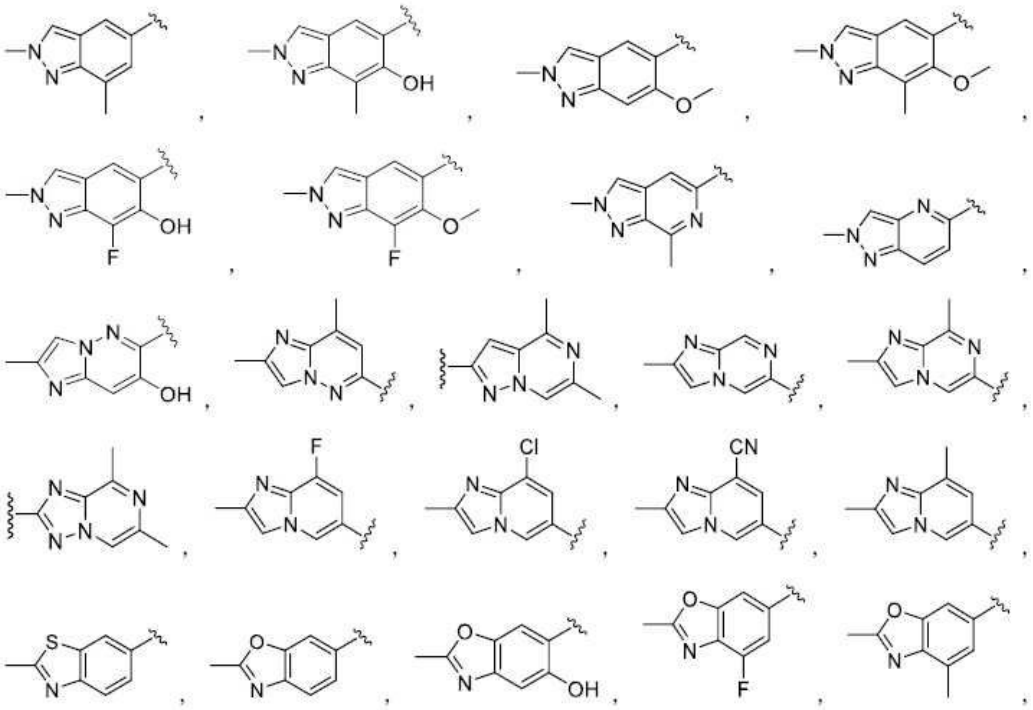
[0220]  , 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이되, 화학식 I-s에서 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, 및 R^{1f}는 독립적으로 수소, C_1-C_6-알킬, 할로, 또는 R^A이고, R^A, Z^1, R^1, 및 R^2는 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다.

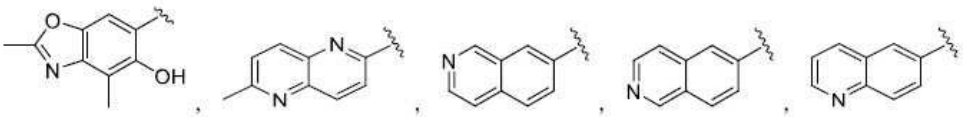
[0221] 임의의 및 모든 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 및 I-v 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는  ,

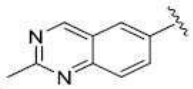
[0222]  ,  ,  ,  ,  ,

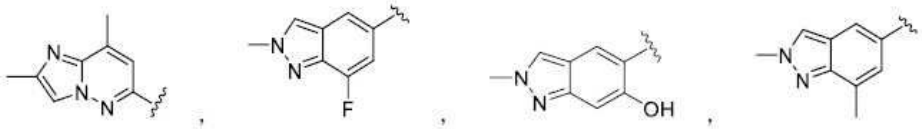
[0223]  ,  ,  ,  ,  ,

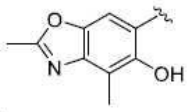
[0224]  ,  ,  ,  , 및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  ,  ,  ,  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  ,  ,  ,  ,

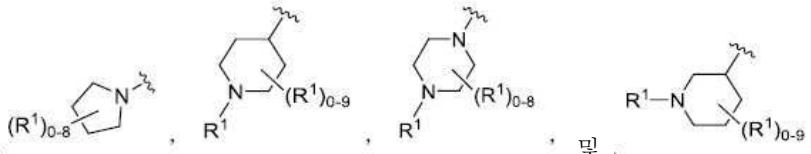
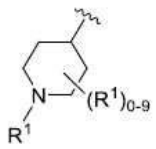
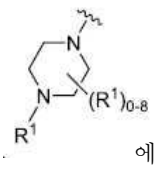
[0225] 

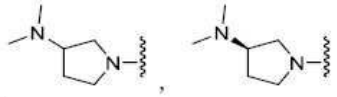
[0226]  및

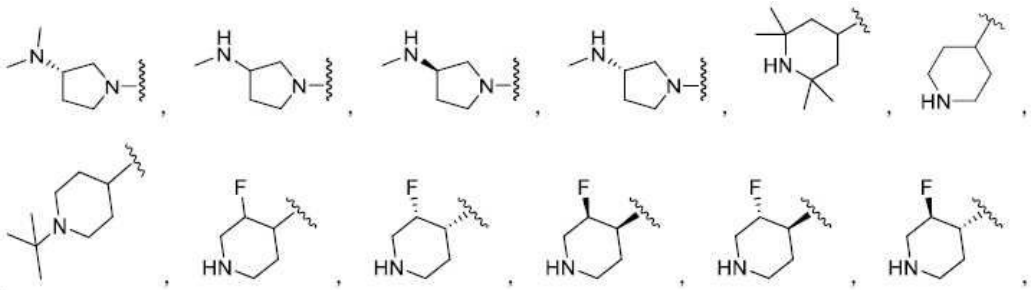
[0227]  에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

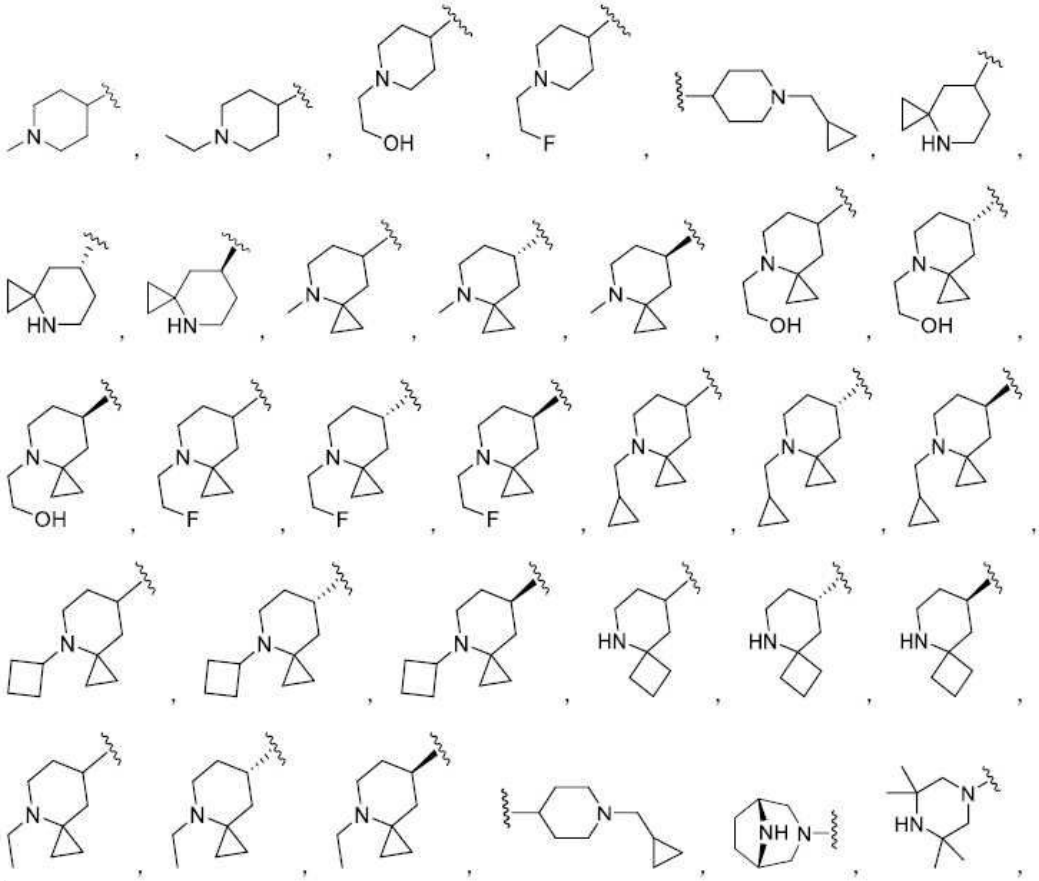
[0228]  및

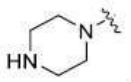
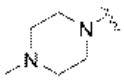
[0229]  에서 선택된다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

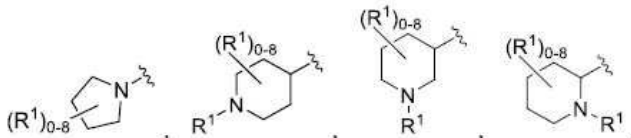
[0230]  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로  및  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, A 및 B 중 하나는 독립적으로

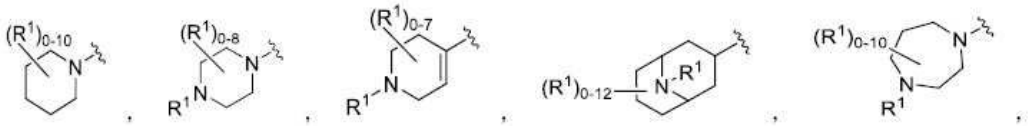


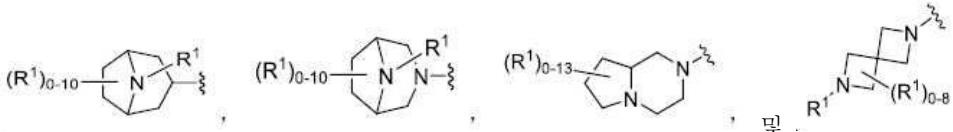
[0231] 

[0232] 

[0233]  및  에서 선택된다.

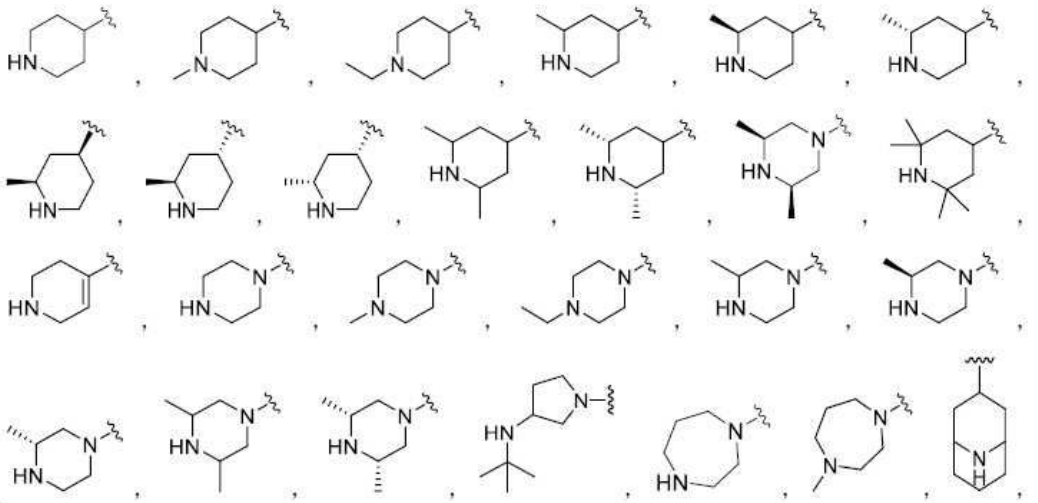
[0234] 일부 구현예에서, A는 

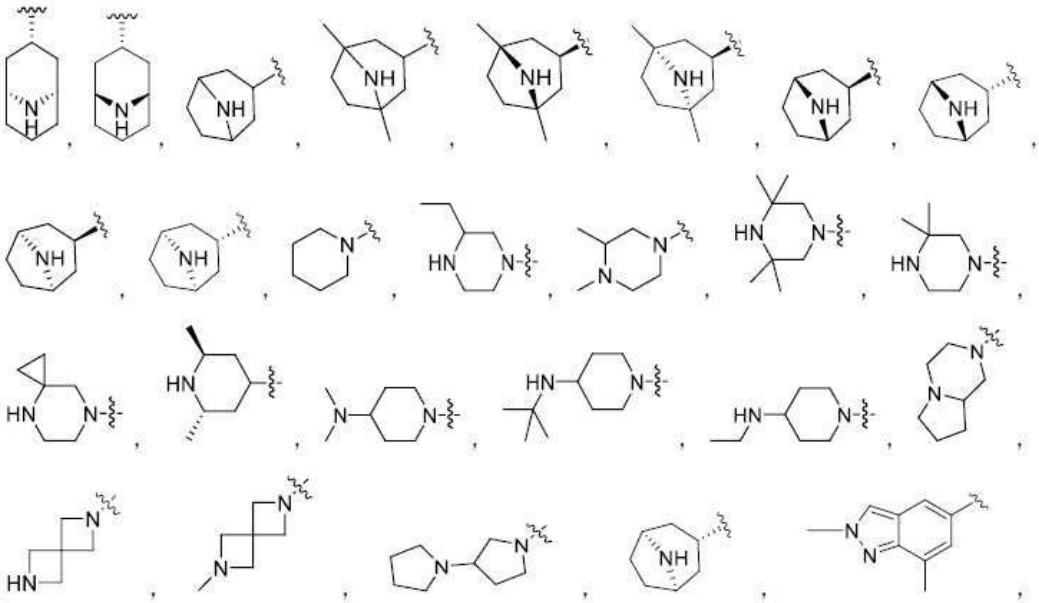
[0235] 

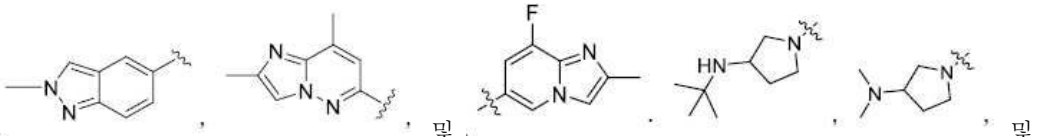
[0236]  및 에서 선택되고, 여기서 R^1

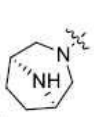
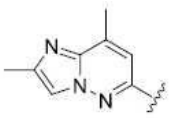
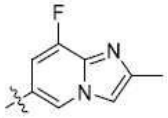
은 본원에 기재된 바와 같다.

[0237] 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 일부 구현예에서, A는

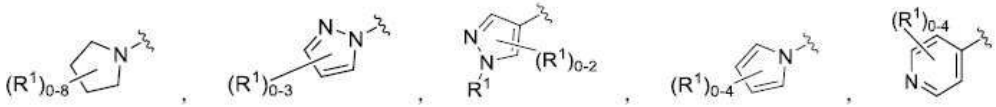
[0238] 

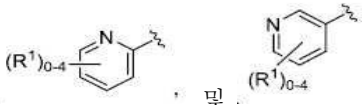
[0239] 

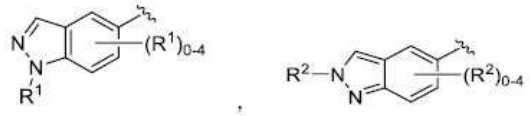
[0240] 

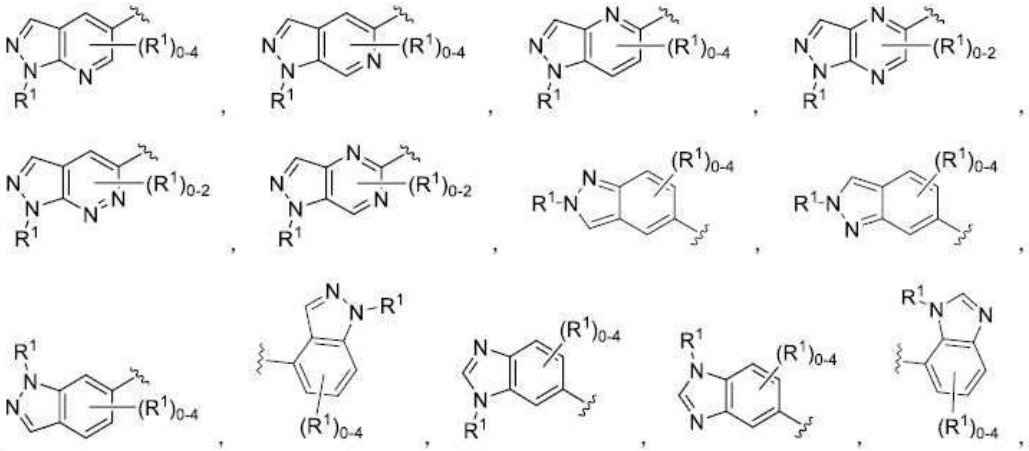
[0241] 
에서 선택된다. 일부 구현예에서, A는 
이다. 일부 구현예에서, A는 
이다.

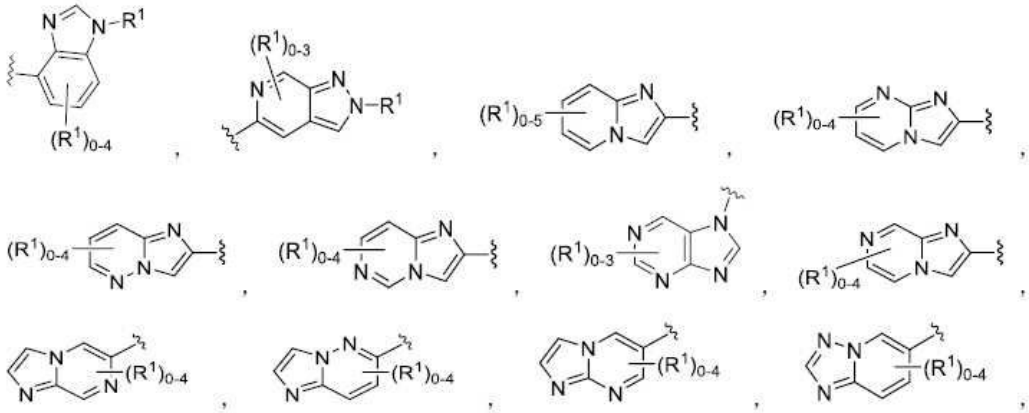
[0242] 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 일부 구현예에서, B는

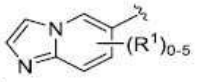
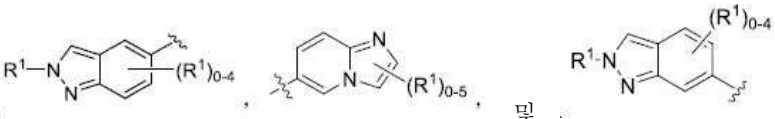
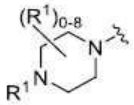
[0243] 

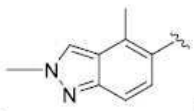
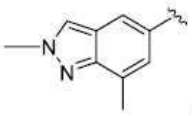
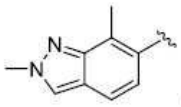
[0244]  및 에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 정의된 바와 같다.

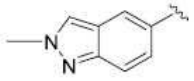
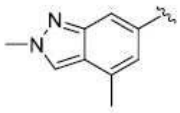
[0245] 일부 구현예에서, B는 

[0246] 

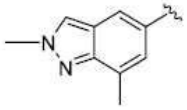
[0247] 

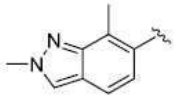
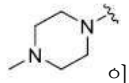
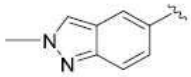
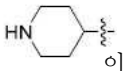
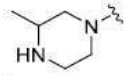
[0248]  에서 선택되고, 여기서 R^1은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, B는  및 에서 선택된다. 일부 구현예에서, B는  이고, 여기서 R^1은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, B는

[0249] 및 에서 선택된다. 일부 구현예에서, B는



[0250] 이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다. 일부 구현예에서, B는  이다.

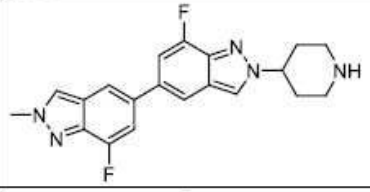
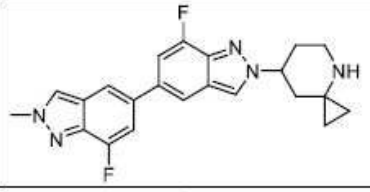
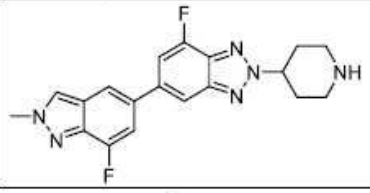
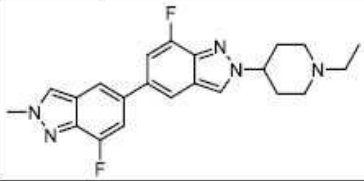
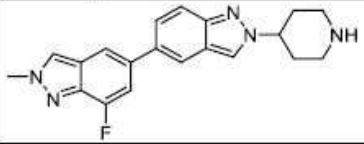
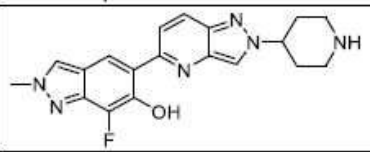
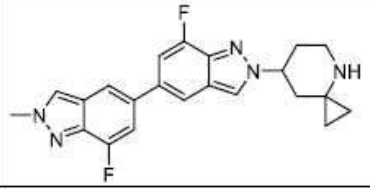
[0251] 일부 구현예에서, L은 부재한다. 일부 구현예에서, L은 C_1-C_6-알킬렌(예를 들어, C_1-알킬렌, C_2-알킬렌, C_3-알킬렌, C_4-알킬렌, C_5-알킬렌, 또는 C_6-알킬렌)이다. 일부 구현예에서, L은 비치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, L은 치환된 C_1-C_6-알킬렌, 예를 들어, 하나 이상의 R^4로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, L은 하나의 R^4로 치환된 C_1-알킬렌이다. 일부 구현예에서, L은 $-CH_2-$(또는 메틸렌)이다. 일부 구현예에서, L은 -C(O)-(또는 카보닐)이다.

[0252] 일부 구현예에서, L은 부재하거나, C_1-C_6-알킬렌, 또는 C_1-C_6-헤테로알킬렌이고, 여기서 각각의 알킬렌 및 헤테로알킬렌은 하나 이상의 R^4로 임의로 치환된다.

[0253] 화학식 I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, I-r, I-s, I-t, I-u, 또는 I-v의 일부 구현예에서, R^2는 수소, 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로), C_1-C_6-알킬(예를 들어, CH_3), 또는 $-OR^{A1}$(예를 들어, $-OCH_3$)에서 선택된다. 일부 구현예에서, R^2는 수소이다. 일부 구현예에서, R^2는 할로(예를 들어, 플루오로, 클로로)이다. 일부 구현예에서, R^2는 C_1-C_6-알킬(예를 들어, $-CH_3$)이다. 일부 구현예에서, R^2는 $-OR^{A1}$(예를 들어, $-OCH_3$)이다.

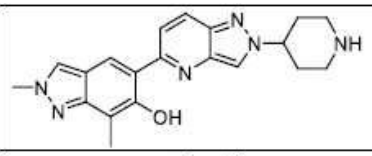
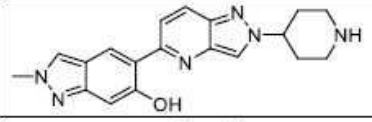
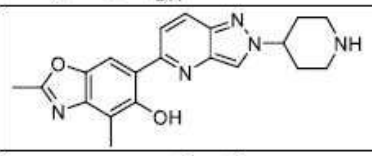
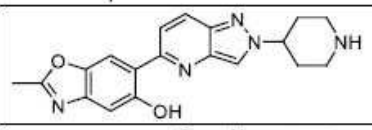
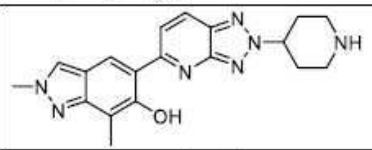
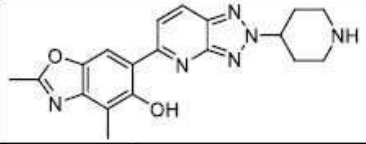
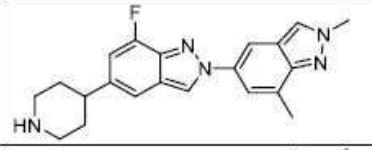
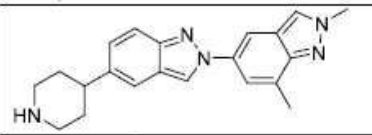
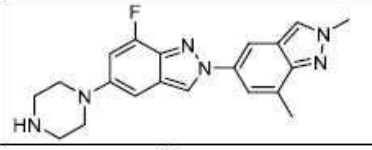
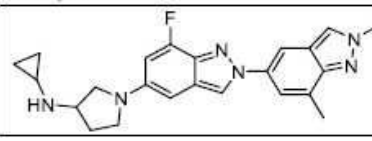
[0254] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 또는 입체 이성질체에서 선택된다.

[0255] **[표 1]** 예시적 화합물

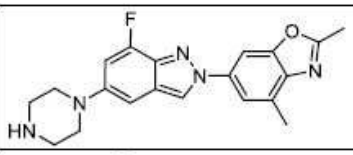
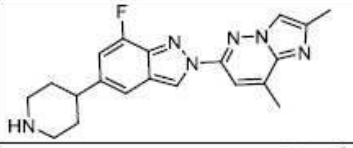
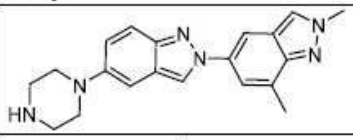
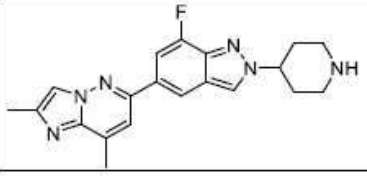
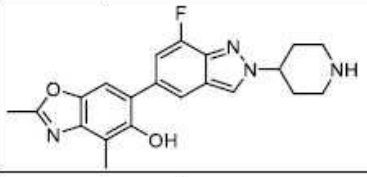
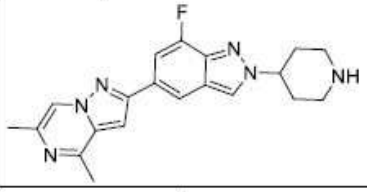
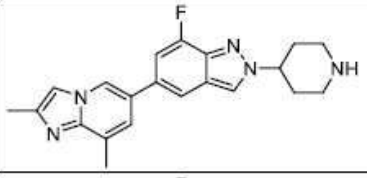
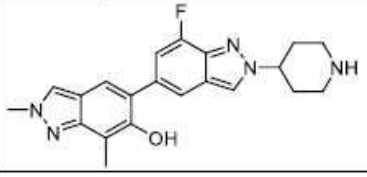
화합물 번호	구조
100	
102	
103	
104	
105	
107	
108	

[0256]

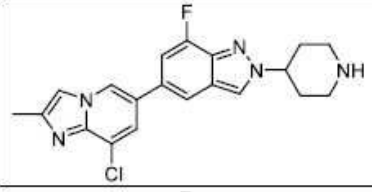
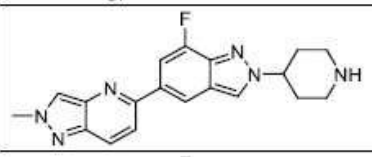
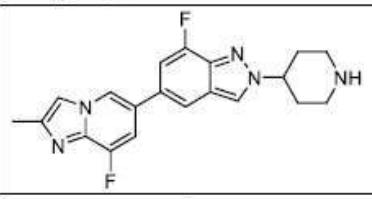
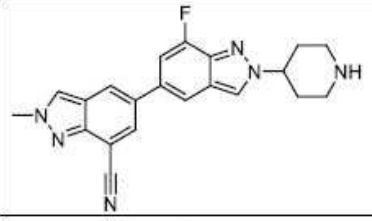
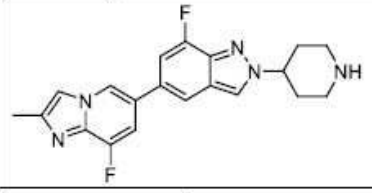
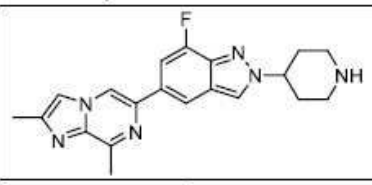
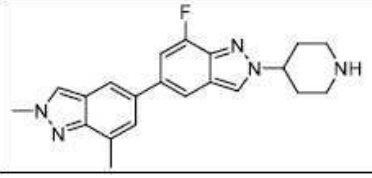
[0257]

109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	

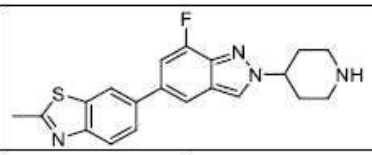
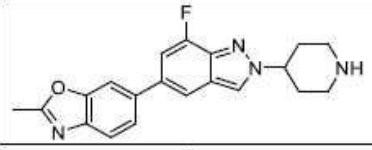
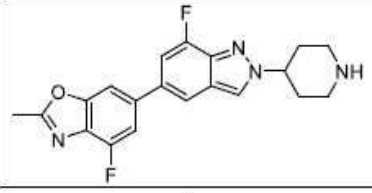
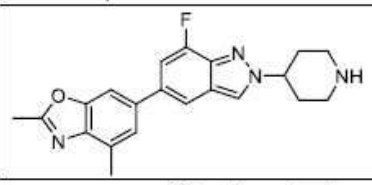
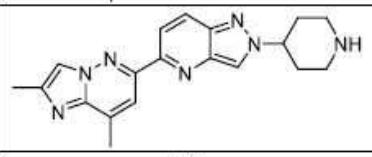
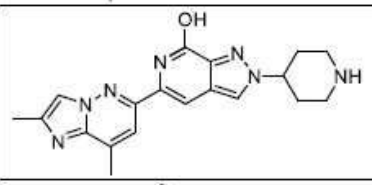
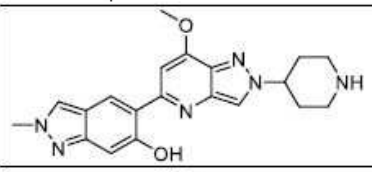
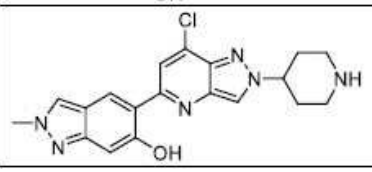
[0258]

119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

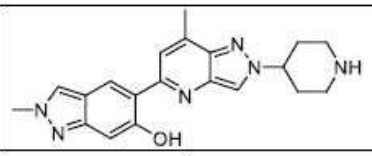
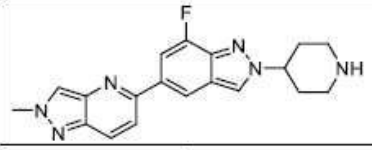
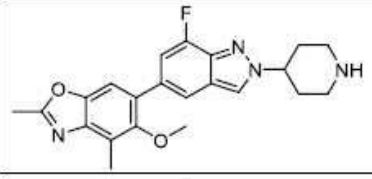
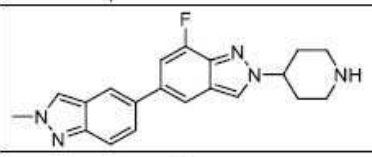
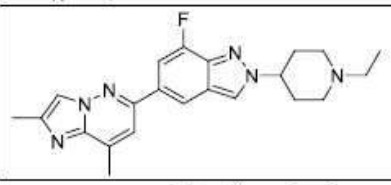
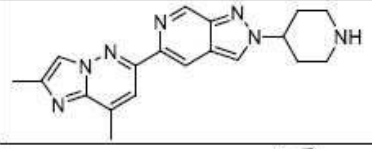
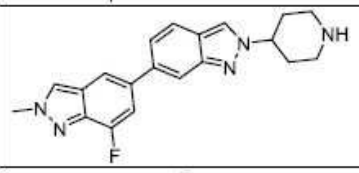
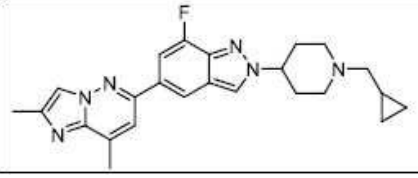
[0259]

127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	

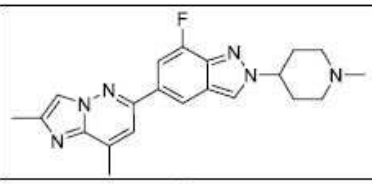
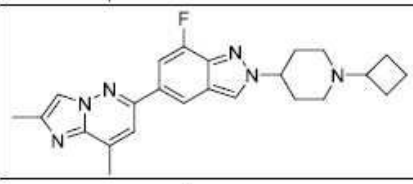
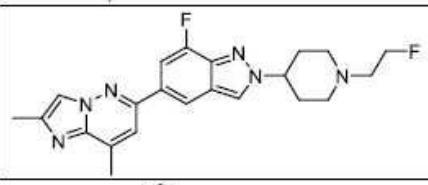
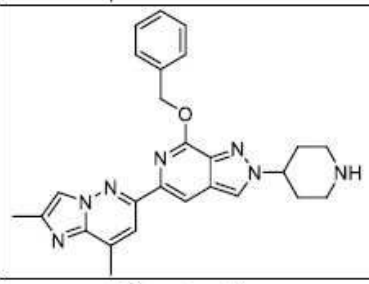
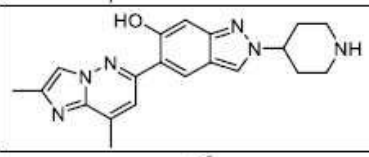
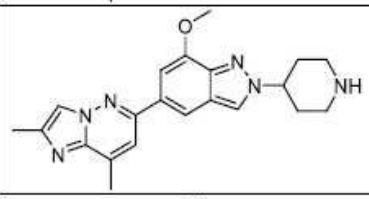
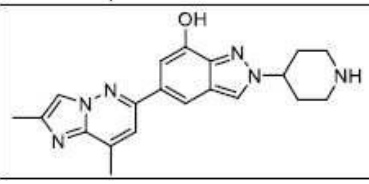
[0260]

134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

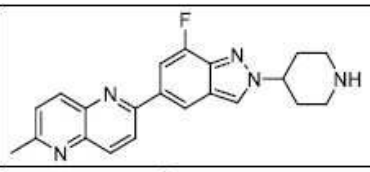
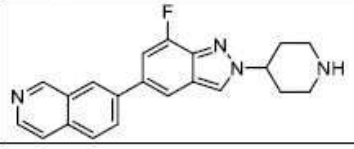
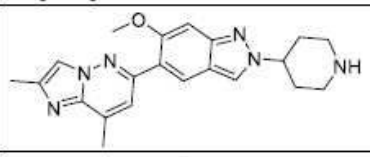
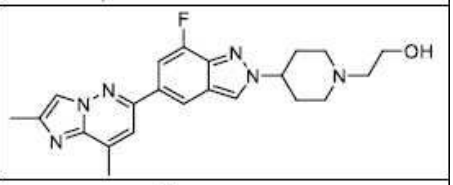
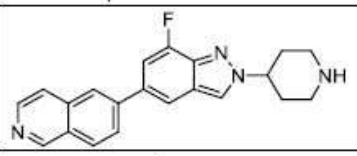
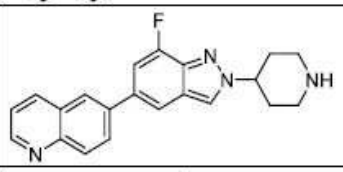
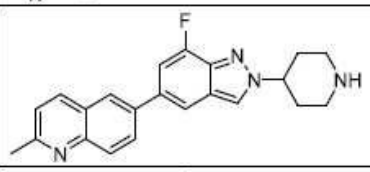
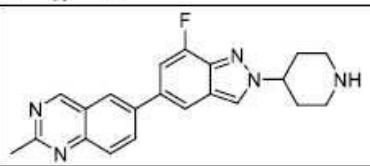
[0261]

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

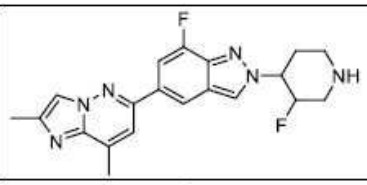
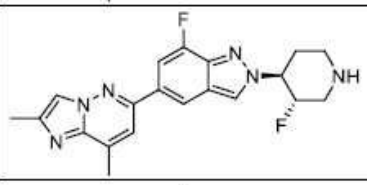
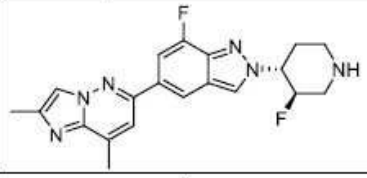
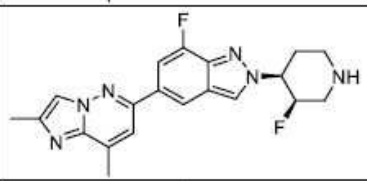
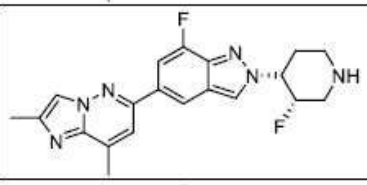
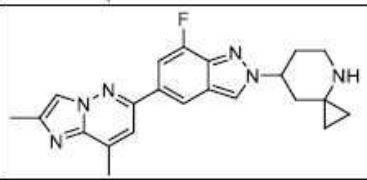
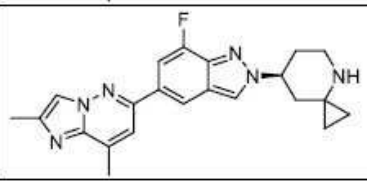
[0262]

150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

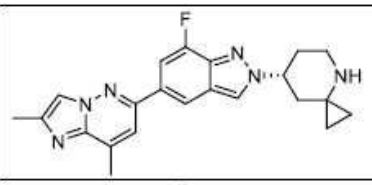
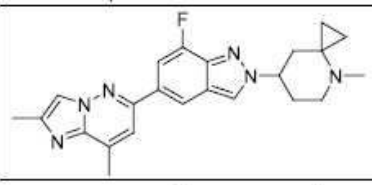
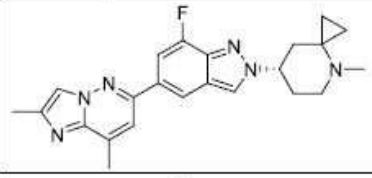
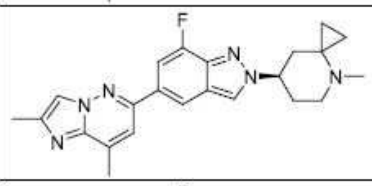
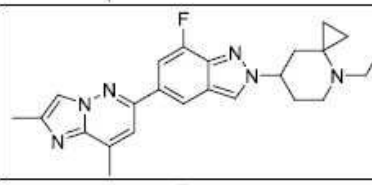
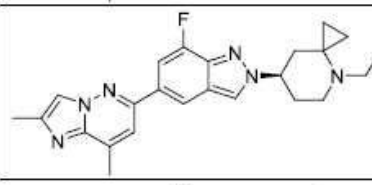
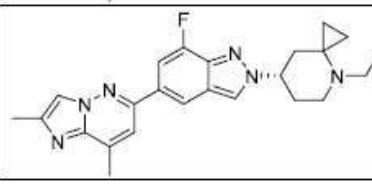
[0263]

157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
165	

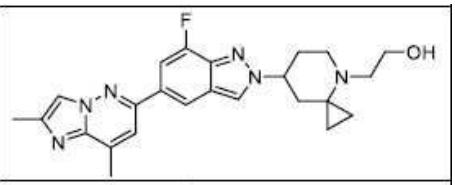
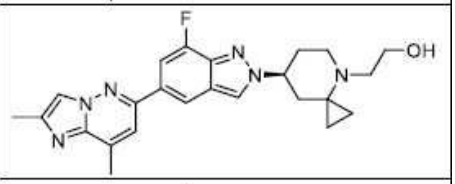
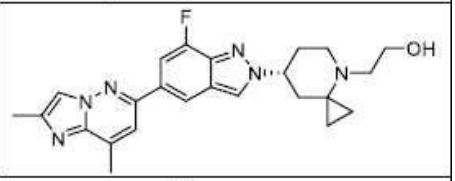
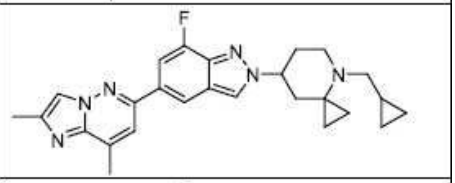
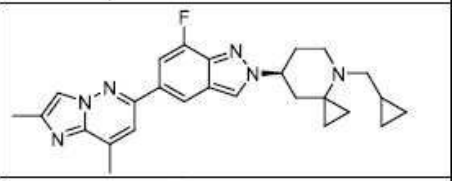
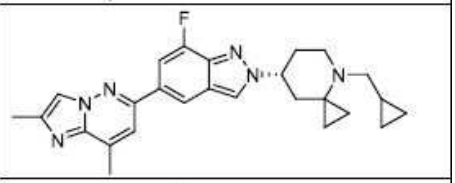
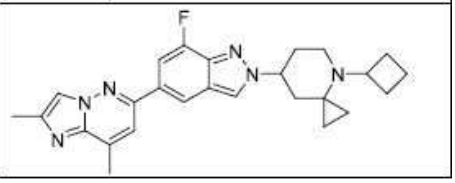
[0264]

166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	

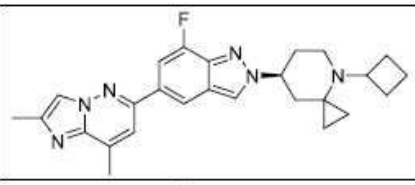
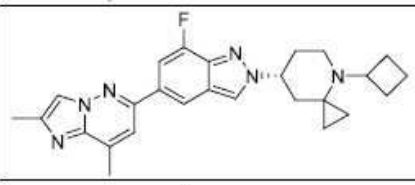
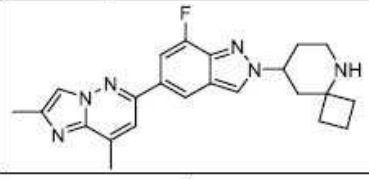
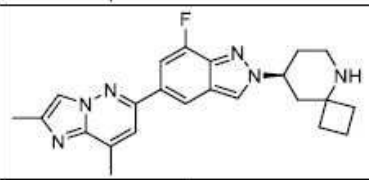
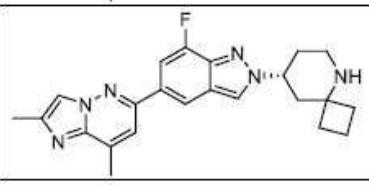
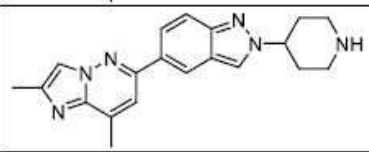
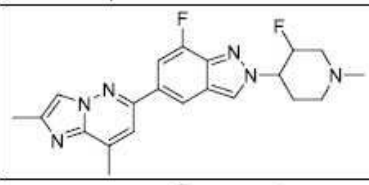
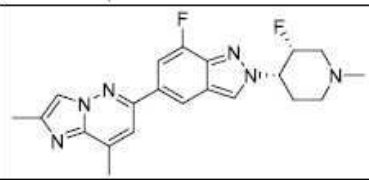
[0265]

173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

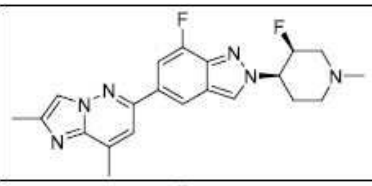
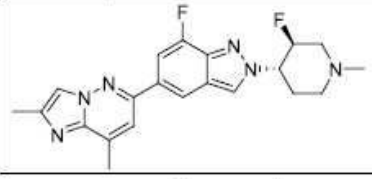
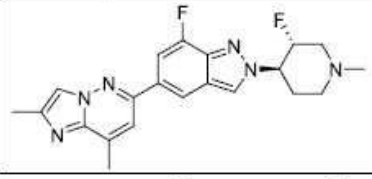
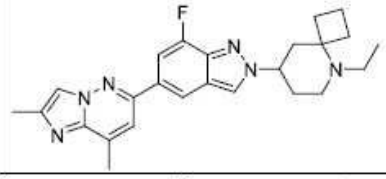
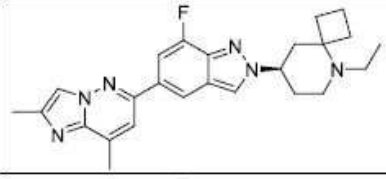
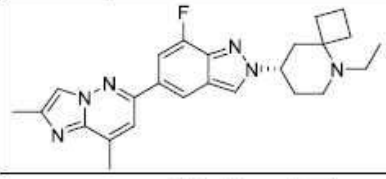
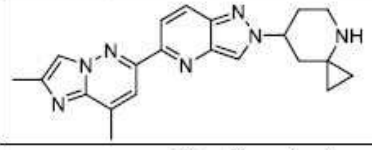
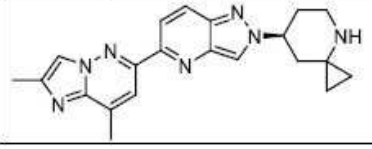
[0266]

180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

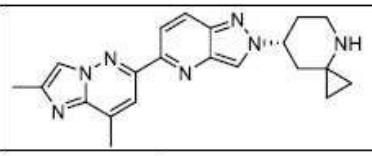
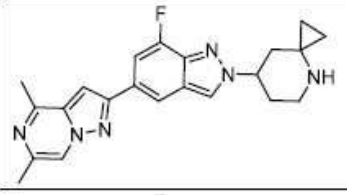
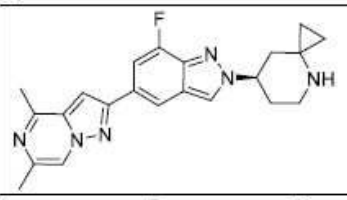
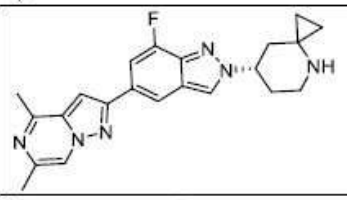
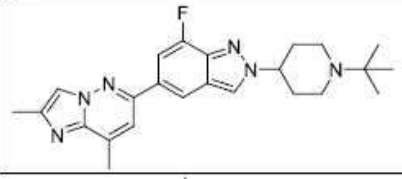
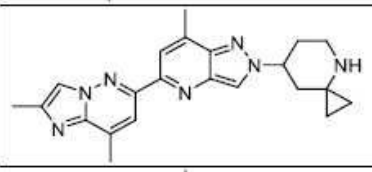
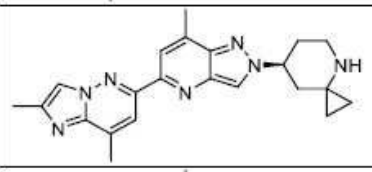
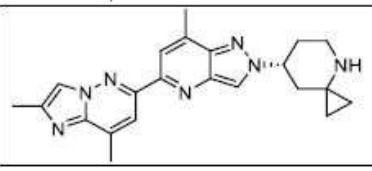
[0267]

187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

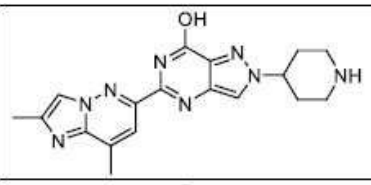
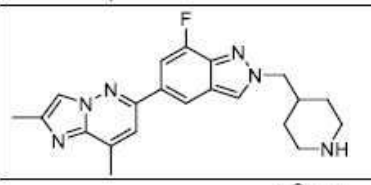
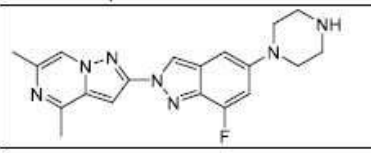
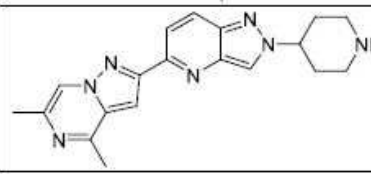
[0268]

195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

[0269]

203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

[0270]

211	
212	
213	
214	

[0271] 약학적 조성물, 키트, 및 투여

[0272] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체, 및 임의로 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 임의로 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체 또는 입체 이성질체는 약학적 조성물 내에 유효량으로 제공된다. 특정 구현예에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 구현예에서, 유효량은 예방적 유효량이다.

[0273] 본원에 기재된 약학적 조성물은 약리학 분야에 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 화학식 I의 화합물('활성 성분')을 담체 및/또는 하나 이상의 다른 부성분과 회합시킨 후, 필요하고/하거나 바람직한 경우, 생성물을 원하는 단일 용량 또는 다중 용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 단계를 포함한다.

[0274] 약학적 조성물은 대량으로, 단일 단위 용량으로서, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로서, 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 '단위 용량' 은 소정량의 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물의 개별적인 양이다. 활성 성분의 양은 대상에게 투여되는 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편의상 분획 예컨대, 이러한 투여량의 2분의 1 또는 3분의 1과 일반적으로 같다.

[0275] 본 발명의 약학적 조성물 중 활성 성분, 약학적으로 허용되는 부형제, 및/또는 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료받는 대상의 정체성, 크기, 및/또는 병태에 따라 그리고 추가로 본 조성물이 투여되는 경로에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 조성물은 0.1% 내지 100%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0276] 용어 '약학적으로 허용되는 부형제'는 제형화된 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 희석제, 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 약학적 조성물의 제조에 유용한 약학적으로 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 계면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 활택제, 및/또는 오일을 포함하며, 약학적 제형 분야에서 잘 알려진 임의의 것들이다. 본 발명의 약학적 조성물의 제조에 유용한 약학적으로 허용되는 부형제는 이온 교환제, 알루미나, 스테아르산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소브산, 소브산 포타슘, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세라이드 혼합물, 예컨대 황산 프로타민, 인산수소 이소듐, 인산수소 포타슘, 염화소듐, 아연염, 콜로이드성 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0277] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피내 포함), 흡입 스프레이, 국소, 직장내, 비강내,

협측, 질내 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 화합물 또는 조성물은 정맥내로 및/또는 경구로 투여 가능하다.

[0278] 본원에 사용된 용어 '비경구'는, 피하, 정맥내, 근육내, 안구내, 유리체내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척추강내, 간내, 복강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 피하, 복강내, 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야의 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-뷰테인다이올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화소듐 용액이 있다. 또한, 멸균된 비휘발성 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다.

[0279] 본 발명의 약학적으로 허용되는 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 경구로 허용되는 제형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 활택제, 예컨대 스테아르산 마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여하기 위한 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 함께 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 경구 제형은 즉시 방출 또는 지속/지연 방출을 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 정제, 구중정 및 향정을 포함하는 조성물은 협측 또는 설하 투여에 적합하다. 제공된 화합물은 또한 미세 캡슐 형태일 수 있다.

[0280] 또는, 본 발명의 약학적으로 허용되는 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 특히 치료의 표적이 눈, 피부, 또는 하부 장관[lower intestinal tract]의 질환을 비롯하여, 국소 도포에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우, 본 발명의 약학적으로 허용되는 조성물은 또한 국소로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.

[0281] 안과 사용을 위해, 제공된 약학적으로 허용되는 조성물은 미분화된 현탁액으로 또는 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0282] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사에서 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 때가 종종 있다. 이는 수용성이 좋지 않은 결정성 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성될 수 있다. 그렇게 되면, 약물의 흡수 속도는 용출 속도에 따라 달라지고, 결국 결정 크기 및 결정형에 따라 달라질 수 있다. 또는, 약물을 유성 비히클에 용해 또는 현탁시킴으로써, 비경구 투여용 약물 형태의 흡수가 지연된다.

[0283] 본원에 제공되는 약학적 조성물의 설명은 주로 인간에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물이 일반적으로 모든 종류의 동물에게 투여하기에 적합하다는 것은, 당업자에 의해 이해될 것이다. 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 만들기 위해 인간에게 투여하기에 적합한 약학적 조성물을 변형시키는 것은 잘 이해되고 있고, 통상적으로 숙련된 수의 약리학자는 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0284] 본원에 제공된 화합물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 단위 제형, 예를 들어, 단일 단위 제형으로 전형적으로 제형화된다. 그러나, 본 발명의 조성물의 총 일일 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정 대상 또는 유기체에 대한 특정 치료 유효 투여량의 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식습관; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 활성 성분과 병용으로 또는 동시에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 요인, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사한 요인에 따라 달라질 것이다.

[0285] 유효량을 달성하는 데 필요한 화합물의 정확한 양은 예를 들어 대상의 종, 연령 및 일반적인 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정 화합물이 무엇인지와 투여 방식 등에 따라 대상별로 달라질 것이다. 원하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일, 이틀 간격, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 특정 구현예에서, 원하는 투여량은 다회 투여(예를 들면, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 11회, 12회, 13회, 14회 이상의 투여)를 사용하여 전달될 수 있다.

[0286] 특정 구현예에서, 70 kg의 성인에게 1일 1회 이상 투여하기 위한 화합물의 유효량은 단위 제형 당 약 0.0001 mg 내지 약 3000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 2000 mg, 약 0.0001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 1000

mg, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 1000 mg의 화합물을 포함할 수 있다.

[0287] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해, 1일 1회 이상, 하루에 대상 체중 1 kg 당 약 0.001 mg 내지 약 100 mg, 약 0.01 mg 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 40 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 30 mg, 약 0.01 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 및 보다 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 25 mg을 전달하는 데 충분한 투여량 수준일 수 있다.

[0288] 본원에 기재된 용량 범위는 제공된 약학적 조성물을 성인에게 투여하기 위한 지침을 제공한다는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 어린이 또는 청소년에게 투여되는 양은 의료 종사자 또는 당업자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 양 이하일 수 있다.

[0289] 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 하나 이상의 추가 약학적 제제와 병용하여 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 화합물 또는 조성물은 이들의 생체이용률을 개선시키고/시키거나, 이들의 대사를 감소시키고/시키거나 변형시키고/시키거나, 이들의 분비를 억제하고/하거나 이들의 신체내 분포를 변형시키는 추가 약학적 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 또한, 사용되는 치료법은 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있다는 것으로 이해될 것이다.

[0290] 화합물 또는 조성물은 예를 들어, 병용 치료법으로서 유용할 수 있는 하나 이상의 추가 약학적 제제와 동시에, 그 이전에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 약학적 제제는 치료적 활성제를 포함한다. 약학적 제제는 또한 예방적 활성제를 포함한다. 각각의 추가 약학적 제제는 해당 약학적 제제에 대해 결정된 투여량 및/또는 일정으로 투여될 수 있다. 추가 약학적 제제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여되거나 상이한 용량으로 개별적으로 투여될 수 있다. 요법에서 사용하기 위한 특정 조합은 본 발명의 화합물과 추가 약학적 제제의 배합 가능성 및/또는 달성하고자 하는 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 병용되는 추가 약학적 제제들은 이들이 개별적으로 사용되는 수준을 초과하지 않는 수준으로 사용되어야 하는 것으로 예상된다. 일부 구현예에서, 병용되는 수준은 개별적으로 사용되는 수준 보다 낮다.

[0291] 예시적인 추가 약학적 제제는 항증식제, 항암제, 당뇨병 치료제, 소염제, 면역억제제, 및 진통제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약학적 제제는 소형 유기 분자 예컨대 약물 화합물(예를 들어, 미국연방규정집[Code of Federal Regulations, CFR]에서 제공되는 바와 같이 미국 식품의약국이 승인한 화합물), 펩타이드, 단백질, 탄수화물, 단당류, 올리고당, 다당류, 핵단백질, 점액단백질, 지질단백질, 합성 폴리펩타이드 또는 단백질, 단백질에 결합된 저분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오타이드, 뉴클레오사이드, 올리고뉴클레오타이드, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다.

[0292] 또한, 키트(예를 들어, 의약품 팩)가 본 발명에 포괄된다. 본 발명의 키트는 예를 들어 본원에 기재된 바와 같이 증식성 질환 또는 비증식성 질환을 예방 및/또는 치료하는 데 유용할 수 있다. 제공된 키트는 본 발명의 약학적 조성물 또는 화합물 및 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 키트는 본 발명의 약학적 조성물 또는 화합물의 희석 또는 현탁을 위한 약학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 임의로 더 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 용기 및 제2 용기에 제공된 본 발명의 약학적 조성물 또는 화합물은 조합되어 하나의 단위 제형을 형성한다.

[0293] 따라서, 일 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 또는 입체 이성질체, 또는 이의 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 구현예에서, 본 개시의 키트는 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 구현예에서, 키트는 대상에서 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 증식성 질환 또는 비증식성 질환)를 예방 및/또는 치료하는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 키트는 증식성 질환 또는 비증식성 질환을 예방 및/또는 치료하기 위해 대상에게 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 또는 입체 이성질체, 또는 이의 약학적 조성물을 투여하기 위한 사용 설명서를 더 포함한다.

[0294] 사용 방법

[0295] 스플라이싱 조절에 유용한 화합물이 본원에 기재된다. 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 스플라이싱 부위에서 스플라이싱을 증가시키거나 감소시킴으로써 핵산(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA 또는 생성된 mRNA)의 양, 구조, 또는 조성을 변경하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 스플라이싱을 증가 또는 감소시키면 생산된 유전자 산물(예를 들어, RNA 또는 단백질)의 수준 또는 구조를 조절하게 된다. 일부 구현예에

서, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 스플라이싱 기구의 성분과 또 다른 실체(예를 들어, 핵산, 단백질, 또는 이들의 조합)와의 상호작용을 조절함으로써, 스플라이싱 기구의 성분을 조절할 수 있다. 본원에 언급된 바와 같은 스플라이싱 기구는 하나 이상의 스플라이소좀 성분을 포함한다. 스플라이소좀 성분은 예를 들어, 하나 이상의 주요 스플라이소좀 구성원(U1, U2, U4, U5, U6 snRNP), 또는 부차적인 스플라이소좀 구성원(U11, U12, U4atac, U6atac snRNP) 및 이들의 부속 스플라이싱 인자를 포함할 수 있다.

[0296] 또 다른 양태에서, 본 개시는 표적 내 스플라이싱 부위를 포함함으로써 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA)을 변형하는 방법을 특징으로 하고, 여기서 방법은 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA, 또는 생성된 mRNA) 내 스플라이싱 부위가 포함되면 표적(예를 들어, 새로운 엑손, 예를 들어, 건너뛴 엑손)에 대해 하나 이상의 핵산이 부가 또는 결실된다. 표적에 대해 하나 이상의 핵산이 부가되거나 결실되면 유전자 산물(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA, 또는 단백질)의 수준이 증가할 수 있다.

[0297] 또 다른 양태에서, 본 개시는 표적 내 스플라이싱 부위를 제외함으로써 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA, 또는 생성된 mRNA)을 변형하는 방법을 특징으로 하고, 여기서 방법은 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA) 내 스플라이싱 부위가 제외되면 표적(예를 들어, 건너뛴 엑손, 예를 들어, 새로운 엑손)에서 하나 이상의 핵산이 결실 또는 부가된다. 표적에서 하나 이상의 핵산이 부가되거나 결실되면 유전자 산물(예를 들어, RNA, 예를 들어, mRNA, 또는 단백질)의 수준이 감소될 수 있다. 다른 구현예에서, 예를 들어, 기준(예를 들어, 건강하거나 병든 세포 또는 조직에서 또는 화학식 I의 화합물의 부재)과 비교하여, 표적(예를 들어, 전구체 RNA, 예를 들어, pre-mRNA, 또는 생성된 mRNA)을 변형하는 방법은, 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱의 억제 또는 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱의 강화(예를 들어, 약 0.5% 초과, 예를 들어, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 이상만큼)를 포함한다.

[0298] 본원에 기재된 방법은 예를 들어 특정 서열(예를 들어, 표적 서열)을 포함하는 핵산의 스플라이싱을 조절하는 데 사용될 수 있다. 표적 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어, pre-mRNA를 포함하는 표적 서열)을 암호화하는 예시적인 유전자는 특히, 다음을 포함한다. 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-유사 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, C14orf101, 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, 및 ZWINT.

[0299] 표적 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA, 예를 들어 pre-mRNA를 포함하는 표적 서열)을 암호화하는 추가의 예시적인 유전자는 다음을 포함하는 유전자를 포함한다. 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,RP4-60503.4, 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, 및 ZSCAN32.

[0300] 일부 구현예에서, 표적 서열을 암호화하는 유전자는 HTT 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 서열을 암호화하는 유전자는 MYB 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 서열을 암호화하는 유전자는 SMN2 유전자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 서열을 암호화하는 유전자는 FOXM1 유전자를 포함한다.

[0301] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물로 조절될 수 있는 예시적인 유전자는 또한 특히, 다음을 포함할 수 있다. 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, 및 RF02271.

[0302] 본원에 기재된 화합물은 특정 스플라이싱 부위 서열, 예를 들어 RNA 서열(예를 들어, pre-mRNA 서열)을 포함하는 서열을 조절하는 데 더 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열은 5' 스플라이싱 부위 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열은 3' 스플라이싱 부위 서열을 포함한다. 예시적인 유전자 서열 및 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 다음을 포함한다. AAAgcaaguu(서열 번호 1), AAAguaaaaa(서열 번호 2), AAAguaaaau(서열 번호 3), AAAguaaagu(서열 번호 4), AAAguaaaua(서열 번호 5), AAAguaaaug(서열 번호 6), AAAguaaauu(서열 번호 7), AAAguaacac(서열 번호 8), AAAguaacca(서열 번호 9), AAAguaacuu(서열 번호 10), AAAguaagaa(서열 번호 11), AAAguaagac(서열 번호 12), AAAguaagag(서열 번호 13), AAAguaagau(서열 번호 14), AAAguaagca(서열 번호 15), AAAguaagcc(서열 번호 16), AAAguaagcu(서열 번호 17), AAAguaagga(서열 번호 18), AAAguaaggg(서열 번호 19), AAAguaaggu(서열 번호 20), AAAguaagua(서열 번호 21), AAAguaaguc(서열 번호 22), AAAguaagug(서열 번호 23), AAAguaaguu(서열 번호 24), AAAguaaucu(서열 번호 25), AAAguaauua(서열 번호 26), AAAguacaaa(서열 번호 27), AAAguaccgg(서열 번호 28), AAAguacuag(서열 번호 29),

AAAguacugg(서열 번호 30), AAAguacuuc(서열 번호 31), AAAguacuug(서열 번호 32), AAAguagcuu(서열 번호 33), AAAguaggag(서열 번호 34), AAAguaggau(서열 번호 35), AAAguagggg(서열 번호 36), AAAguaggua(서열 번호 37), AAAguaguaa(서열 번호 38), AAAguauauu(서열 번호 39), AAAguauccu(서열 번호 40), AAAguaucuc(서열 번호 41), AAAguaugga(서열 번호 42), AAAguaugua(서열 번호 43), AAAguaugug(서열 번호 44), AAAguauguu(서열 번호 45), AAAguauugg(서열 번호 46), AAAguauuuu(서열 번호 47), AAAgucagau(서열 번호 48), AAAgucugag(서열 번호 49), AAAgugaaua(서열 번호 50), AAAgugagaa(서열 번호 51), AAAgugagac(서열 번호 52), AAAgugagag(서열 번호 53), AAAgugagau(서열 번호 54), AAAgugagca(서열 번호 55), AAAgugagcu(서열 번호 56), AAAgugaggg(서열 번호 57), AAAgugagua(서열 번호 58), AAAgugaguc(서열 번호 59), AAAgugagug(서열 번호 60), AAAgugaguu(서열 번호 61), AAAgugcguc(서열 번호 62), AAAgugcuga(서열 번호 63), AAAgugggguc(서열 번호 64), AAAgugggguu(서열 번호 65), AAAgugguaa(서열 번호 66), AAAguguaug(서열 번호 67), AAAgugugug(서열 번호 68), AAAguguguu(서열 번호 69), AAAguuaagu(서열 번호 70), AAAguuacuu(서열 번호 71), AAAguuagug(서열 번호 72), AAAguuaugu(서열 번호 73), AAAguugagu(서열 번호 74), AAAguuugua(서열 번호 75), AACguaaaac(서열 번호 76), AACguaaagc(서열 번호 77), AACguaaagg(서열 번호 78), AACguaagca(서열 번호 79), AACguaaggg(서열 번호 80), AACguaaguc(서열 번호 81), AACguaagug(서열 번호 82), AACguaaugg(서열 번호 83), AACguaguga(서열 번호 84), AACguaugua(서열 번호 85), AACguauguu(서열 번호 86), AACgugagca(서열 번호 87), AACgugagga(서열 번호 88), AACgugauuu(서열 번호 89), AACgugggau(서열 번호 90), AACgugggua(서열 번호 91), AACguguguu(서열 번호 92), AACguuggua(서열 번호 93), AAGgcaaauu(서열 번호 94), AAGgcaagag(서열 번호 95), AAGgcaagau(서열 번호 96), AAGgcaagcc(서열 번호 97), AAGgcaagga(서열 번호 98), AAGgcaaggg(서열 번호 99), AAGgcaagug(서열 번호 100), AAGgcaaguu(서열 번호 101), AAGgcacugc(서열 번호 102), AAGgcagaaa(서열 번호 103), AAGgcaggau(서열 번호 104), AAGgcaggca(서열 번호 105), AAGgcaggga(서열 번호 106), AAGgcagggg(서열 번호 107), AAGgcaggua(서열 번호 108), AAGgcaggug(서열 번호 109), AAGgcaucuc(서열 번호 110), AAGgcaugcu(서열 번호 111), AAGgcaugga(서열 번호 112), AAGgcauguu(서열 번호 113), AAGgcauuau(서열 번호 114), AAGgcgagcu(서열 번호 115), AAGgcgaguc(서열 번호 116), AAGgcgaguu(서열 번호 117), AAGgcuagcc(서열 번호 118), AAGguaaaaa(서열 번호 119), AAGguaaaac(서열 번호 120), AAGguaaaag(서열 번호 121), AAGguaaaau(서열 번호 122), AAGguaaaca(서열 번호 123), AAGguaaacc(서열 번호 124), AAGguaaacu(서열 번호 125), AAGguaaaga(서열 번호 126), AAGguaaagc(서열 번호 127), AAGguaaagg(서열 번호 128), AAGguaaagu(서열 번호 129), AAGguaaaua(서열 번호 130), AAGguaaauc(서열 번호 131), AAGguaaaug(서열 번호 132), AAGguaaauu(서열 번호 133), AAGguaacaa(서열 번호 134), AAGguaacau(서열 번호 135), AAGguaaccc(서열 번호 136), AAGguaacua(서열 번호 137), AAGguaacuc(서열 번호 138), AAGguaacug(서열 번호 139), AAGguaacuu(서열 번호 140), AAGguaagaa(서열 번호 141), AAGguaagac(서열 번호 142), AAGguaagag(서열 번호 143), AAGguaagau(서열 번호 144), AAGguaagca(서열 번호 145), AAGguaagcc(서열 번호 146), AAGguaagcg(서열 번호 147), AAGguaagcu(서열 번호 148), AAGguaagga(서열 번호 149), AAGguaaggc(서열 번호 150), AAGguaaggg(서열 번호 151), AAGguaaggu(서열 번호 152), AAGguaagua(서열 번호 153), AAGguaaguc(서열 번호 154), AAGguaagug(서열 번호 155), AAGguaaguu(서열 번호 156), AAGguaauaa(서열 번호 157), AAGguaauac(서열 번호 158), AAGguaauag(서열 번호 159), AAGguaauau(서열 번호 160), AAGguaauca(서열 번호 161), AAGguaaucc(서열 번호 162), AAGguaaucu(서열 번호 163), AAGguaauga(서열 번호 164), AAGguaaugc(서열 번호 165), AAGguaaugg(서열 번호 166), AAGguaaugu(서열 번호 167), AAGguaauua(서열 번호 168), AAGguaauuc(서열 번호 169), AAGguaauug(서열 번호 170), AAGguaauuu(서열 번호 171), AAGguacaaa(서열 번호 172), AAGguacaag(서열 번호 173), AAGguacaau(서열 번호 174), AAGguacacc(서열 번호 175), AAGguacacu(서열 번호 176), AAGguacagg(서열 번호 177), AAGguacagu(서열 번호 178), AAGguacaua(서열 번호 179), AAGguacaug(서열 번호 180), AAGguacauu(서열 번호 181), AAGguaccaa(서열 번호 182), AAGguaccag(서열 번호 183), AAGguaccca(서열 번호 184), AAGguacccu(서열 번호 185), AAGguaccuc(서열 번호 186), AAGguaccug(서열 번호 187), AAGguaccuu(서열 번호 188), AAGguacgaa(서열 번호 189), AAGguacggg(서열 번호 190), AAGguacggu(서열 번호 191), AAGguacguc(서열 번호 192), AAGguacguu(서열 번호 193), AAGguacuaa(서열 번호 194), AAGguacuau(서열 번호 195), AAGguacucu(서열 번호 196), AAGguacuga(서열 번호 197), AAGguacugc(서열 번호 198), AAGguacugu(서열 번호 199), AAGguacuuc(서열 번호 200), AAGguacuug(서열 번호 201), AAGguacuuu(서열 번호 202), AAGguagaaa(서열 번호 203), AAGguagaac(서열 번호 204), AAGguagaca(서열 번호 205), AAGguagacc(서열 번호 206), AAGguagacu(서열 번호 207), AAGguagagu(서열 번호 208), AAGguagaua(서열 번호 209), AAGguagcaa(서열 번호 210), AAGguagcag(서열 번호 211), AAGguagcca(서열 번호 212), AAGguagccu(서열 번호 213), AAGguagcua(서열 번호 214), AAGguagcug(서열 번호 215), AAGguagcuu(서열 번호 216), AAGguaggaa(서열 번호 217), AAGguaggag(서열 번호 218), AAGguaggau(서열 번호 219), AAGguaggca(서열 번호 220), AAGguaggcc(서열 번호 221), AAGguaggcu(서열 번호 222), AAGguaggga(서열 번호 223), AAGguagggc(서열 번호 224), AAGguagggg(서열

번호 225), AAGguagggu(서열 번호 226), AAGguaggua(서열 번호 227), AAGguagguc(서열 번호 228), AAGguaggug (서열 번호 229), AAGguagguu(서열 번호 230), AAGguaguaa(서열 번호 231), AAGguaguag(서열 번호 232), AAGguagucu(서열 번호 233), AAGguagugc(서열 번호 234), AAGguagugg(서열 번호 235), AAGguaguuc(서열 번호 236), AAGguaguuu(서열 번호 237), AAGguauaaa(서열 번호 238), AAGguauaau(서열 번호 239), AAGguauaca(서열 번호 240), AAGguauacu(서열 번호 241), AAGguauaua(서열 번호 242), AAGguauauc(서열 번호 243), AAGguauaug (서열 번호 244), AAGguauauu(서열 번호 245), AAGguaucac(서열 번호 246), AAGguaucag(서열 번호 247), AAGguauccc(서열 번호 248), AAGguauccu(서열 번호 249), AAGguaucuc(서열 번호 250), AAGguaucug(서열 번호 251), AAGguaucuu(서열 번호 252), AAGguaugaa(서열 번호 253), AAGguaugac(서열 번호 254), AAGguaugag(서열 번호 255), AAGguaugau(서열 번호 256), AAGguaugca(서열 번호 257), AAGguaugcc(서열 번호 258), AAGguaugcu (서열 번호 259), AAGguaugga(서열 번호 260), AAGguauggc(서열 번호 261), AAGguauggg(서열 번호 262), AAGguaugua(서열 번호 263), AAGguauguc(서열 번호 264), AAGguaugug(서열 번호 265), AAGguauguu(서열 번호 266), AAGguauuaa(서열 번호 267), AAGguauuac(서열 번호 268), AAGguauuag(서열 번호 269), AAGguauuau(서열 번호 270), AAGguauucc(서열 번호 271), AAGguauuga(서열 번호 272), AAGguauugu(서열 번호 273), AAGguauuua (서열 번호 274), AAGguauuuc(서열 번호 275), AAGguauuug(서열 번호 276), AAGguauuuu(서열 번호 277), AAGgucaaau(서열 번호 278), AAGgucaaga(서열 번호 279), AAGgucaagu(서열 번호 280), AAGgucacag(서열 번호 281), AAGgucagaa(서열 번호 282), AAGgucagac(서열 번호 283), AAGgucagag(서열 번호 284), AAGgucagca(서열 번호 285), AAGgucagcc(서열 번호 286), AAGgucagcg(서열 번호 287), AAGgucagcu(서열 번호 288), AAGgucagga (서열 번호 289), AAGgucaggc(서열 번호 290), AAGgucaggg(서열 번호 291), AAGgucaggu(서열 번호 292), AAGgucagua(서열 번호 293), AAGgucaguc(서열 번호 294), AAGgucagug(서열 번호 295), AAGgucaguu(서열 번호 296), AAGgucauag(서열 번호 297), AAGgucaucu(서열 번호 298), AAGguccaca(서열 번호 299), AAGguccaga(서열 번호 300), AAGguccaua(서열 번호 301), AAGgucccag(서열 번호 302), AAGgucccuc(서열 번호 303), AAGguccuuc (서열 번호 304), AAGgucgagg(서열 번호 305), AAGgucuaau(서열 번호 306), AAGgucuacc(서열 번호 307), AAGgucuaua(서열 번호 308), AAGgucuccu(서열 번호 309), AAGgucucug(서열 번호 310), AAGgucucuu(서열 번호 311), AAGgucugaa(서열 번호 312), AAGgucugag(서열 번호 313), AAGgucugga(서열 번호 314), AAGgucuggg(서열 번호 315), AAGgucugua(서열 번호 316), AAGgucuguu(서열 번호 317), AAGgucuucu(서열 번호 318), AAGgucuuuu (서열 번호 319), AAGgugaaac(서열 번호 320), AAGgugaaag(서열 번호 321), AAGgugaaau(서열 번호 322), AAGgugaacu(서열 번호 323), AAGgugaagc(서열 번호 324), AAGgugaagg(서열 번호 325), AAGgugaagu(서열 번호 326), AAGgugaaua(서열 번호 327), AAGgugaaug(서열 번호 328), AAGgugaauu(서열 번호 329), AAGgugacaa(서열 번호 330), AAGgugacag(서열 번호 331), AAGgugacau(서열 번호 332), AAGgugacug(서열 번호 333), AAGgugacuu (서열 번호 334), AAGgugagaa(서열 번호 335), AAGgugagac(서열 번호 336), AAGgugagag(서열 번호 337), AAGgugagau(서열 번호 338), AAGgugagca(서열 번호 339), AAGgugagcc(서열 번호 340), AAGgugagcg(서열 번호 341), AAGgugagcu(서열 번호 342), AAGgugagga(서열 번호 343), AAGgugaggc(서열 번호 344), AAGgugaggg(서열 번호 345), AAGgugaggu(서열 번호 346), AAGgugagua(서열 번호 347), AAGgugaguc(서열 번호 348), AAGgugagug (서열 번호 349), AAGgugaguu(서열 번호 350), AAGgugauaa(서열 번호 351), AAGgugauca(서열 번호 352), AAGgugaucc(서열 번호 353), AAGgugauga(서열 번호 354), AAGgugaugc(서열 번호 355), AAGgugaugu(서열 번호 356), AAGgugauua(서열 번호 357), AAGgugauug(서열 번호 358), AAGgugauuu(서열 번호 359), AAGgugcaca(서열 번호 360), AAGgugcauc(서열 번호 361), AAGgugcccu(서열 번호 362), AAGgugccug(서열 번호 363), AAGgugcgug (서열 번호 364), AAGgugcguu(서열 번호 365), AAGgugcucc(서열 번호 366), AAGgugcuga(서열 번호 367), AAGgugcugc(서열 번호 368), AAGgugcugg(서열 번호 369), AAGgugcuua(서열 번호 370), AAGgugcuuu(서열 번호 371), AAGguggaua(서열 번호 372), AAGguggcua(서열 번호 373), AAGguggcug(서열 번호 374), AAGguggcuu(서열 번호 375), AAGgugggaa(서열 번호 376), AAGgugggag(서열 번호 377), AAGgugggau(서열 번호 378), AAGgugggca (서열 번호 379), AAGgugggcc(서열 번호 380), AAGgugggcg(서열 번호 381), AAGgugggga(서열 번호 382), AAGguggggu(서열 번호 383), AAGgugggua(서열 번호 384), AAGgugggug(서열 번호 385), AAGguggguu(서열 번호 386), AAGgugguaa(서열 번호 387), AAGgugguac(서열 번호 388), AAGgugguau(서열 번호 389), AAGguggugg(서열 번호 390), AAGgugguua(서열 번호 391), AAGgugguuc(서열 번호 392), AAGgugguuu(서열 번호 393), AAGguguaag (서열 번호 394), AAGgugucaa(서열 번호 395), AAGgugucag(서열 번호 396), AAGgugucug(서열 번호 397), AAGgugugaa(서열 번호 398), AAGgugugag(서열 번호 399), AAGgugugca(서열 번호 400), AAGgugugga(서열 번호 401), AAGguguggu(서열 번호 402), AAGgugugua(서열 번호 403), AAGguguguc(서열 번호 404), AAGgugugug(서열 번호 405), AAGguguguu(서열 번호 406), AAGguguucu(서열 번호 407), AAGguguugc(서열 번호 408), AAGguguugg (서열 번호 409), AAGguguuug(서열 번호 410), AAGguuaaaa(서열 번호 411), AAGguuaaca(서열 번호 412), AAGguuaagc(서열 번호 413), AAGguuaauu(서열 번호 414), AAGguuacau(서열 번호 415), AAGguuagaa(서열 번호

416), AAGguuagau(서열 번호 417), AAGguuagca(서열 번호 418), AAGguuagcc(서열 번호 419), AAGguuagga(서열 번호 420), AAGguuaggc(서열 번호 421), AAGguuagua(서열 번호 422), AAGguuaguc(서열 번호 423), AAGguuagug(서열 번호 424), AAGguuaguu(서열 번호 425), AAGguuauag(서열 번호 426), AAGguuauga(서열 번호 427), AAGguucaaa(서열 번호 428), AAGguucaag(서열 번호 429), AAGguuccuu(서열 번호 430), AAGguucggc(서열 번호 431), AAGguucguu(서열 번호 432), AAGguucuaa(서열 번호 433), AAGguucuga(서열 번호 434), AAGguucuua(서열 번호 435), AAGguugaau(서열 번호 436), AAGguugacu(서열 번호 437), AAGguugagg(서열 번호 438), AAGguugagu(서열 번호 439), AAGguugaua(서열 번호 440), AAGguugcac(서열 번호 441), AAGguugcug(서열 번호 442), AAGguuggaa(서열 번호 443), AAGguuggca(서열 번호 444), AAGguuggga(서열 번호 445), AAGguugggg(서열 번호 446), AAGguuggua(서열 번호 447), AAGguugguc(서열 번호 448), AAGguuggug(서열 번호 449), AAGguugguu(서열 번호 450), AAGguuguaa(서열 번호 451), AAGguugucc(서열 번호 452), AAGguugugc(서열 번호 453), AAGguuguua(서열 번호 454), AAGguuuacc(서열 번호 455), AAGguuuaua(서열 번호 456), AAGguuuauu(서열 번호 457), AAGguuuccu(서열 번호 458), AAGguuucgu(서열 번호 459), AAGguuugag(서열 번호 460), AAGguuugca(서열 번호 461), AAGguuugcc(서열 번호 462), AAGguuugcu(서열 번호 463), AAGguuugga(서열 번호 464), AAGguuuggu(서열 번호 465), AAGguuugua(서열 번호 466), AAGguuuguc(서열 번호 467), AAGguuugug(서열 번호 468), AAGguuuuaa(서열 번호 469), AAGguuuuca(서열 번호 470), AAGguuuucg(서열 번호 471), AAGguuuugc(서열 번호 472), AAGguuuugu(서열 번호 473), AAGguuuuuu(서열 번호 474), AAUgcaagua(서열 번호 475), AAUgcaaguc(서열 번호 476), AAUguaaaca(서열 번호 477), AAUguaaaua(서열 번호 478), AAUguaaauc(서열 번호 479), AAUguaaaug(서열 번호 480), AAUguaaauu(서열 번호 481), AAUguaacua(서열 번호 482), AAUguaagaa(서열 번호 483), AAUguaagag(서열 번호 484), AAUguaagau(서열 번호 485), AAUguaagcc(서열 번호 486), AAUguaagcu(서열 번호 487), AAUguaagga(서열 번호 488), AAUguaagua(서열 번호 489), AAUguaaguc(서열 번호 490), AAUguaagug(서열 번호 491), AAUguaaguu(서열 번호 492), AAUguaauca(서열 번호 493), AAUguaauga(서열 번호 494), AAUguaaugu(서열 번호 495), AAUguacauc(서열 번호 496), AAUguacaug(서열 번호 497), AAUguacgau(서열 번호 498), AAUguacgua(서열 번호 499), AAUguacguc(서열 번호 500), AAUguacgug(서열 번호 501), AAUguacucu(서열 번호 502), AAUguaggca(서열 번호 503), AAUguagguu(서열 번호 504), AAUguaucua(서열 번호 505), AAUguaugaa(서열 번호 506), AAUguaugua(서열 번호 507), AAUguaugug(서열 번호 508), AAUguauguu(서열 번호 509), AAUgucagag(서열 번호 510), AAUgucagau(서열 번호 511), AAUgucagcu(서열 번호 512), AAUgucagua(서열 번호 513), AAUgucaguc(서열 번호 514), AAUgucagug(서열 번호 515), AAUgucaguu(서열 번호 516), AAUgucggua(서열 번호 517), AAUgucuguu(서열 번호 518), AAUgugagaa(서열 번호 519), AAUgugagca(서열 번호 520), AAUgugagcc(서열 번호 521), AAUgugagga(서열 번호 522), AAUgugagua(서열 번호 523), AAUgugaguc(서열 번호 524), AAUgugagug(서열 번호 525), AAUgugaguu(서열 번호 526), AAUgugauau(서열 번호 527), AAUgugcaua(서열 번호 528), AAUgugcgua(서열 번호 529), AAUgugcguc(서열 번호 530), AAUgugggac(서열 번호 531), AAUguggguc(서열 번호 532), AAUgugggug(서열 번호 533), AAUgugguuu(서열 번호 534), AAUgugugua(서열 번호 535), AAUguuaagu(서열 번호 536), AAUguuagaa(서열 번호 537), AAUguuagau(서열 번호 538), AAUguuagua(서열 번호 539), AAUguuggug(서열 번호 540), ACAgcaagua(서열 번호 541), ACAguaaaua(서열 번호 542), ACAguaaaug(서열 번호 543), ACAguaagaa(서열 번호 544), ACAguaagca(서열 번호 545), ACAguaagua(서열 번호 546), ACAguaaguc(서열 번호 547), ACAguaagug(서열 번호 548), ACAguaaguu(서열 번호 549), ACAguacgua(서열 번호 550), ACAguaggug(서열 번호 551), ACAguauaac(서열 번호 552), ACAguaugua(서열 번호 553), ACAgucaguu(서열 번호 554), ACAgugagaa(서열 번호 555), ACAgugagcc(서열 번호 556), ACAgugagcu(서열 번호 557), ACAgugagga(서열 번호 558), ACAgugaggu(서열 번호 559), ACAgugagua(서열 번호 560), ACAgugaguc(서열 번호 561), ACAgugagug(서열 번호 562), ACAgugaguu(서열 번호 563), ACAgugggua(서열 번호 564), ACAguggguu(서열 번호 565), ACAguguaaa(서열 번호 566), ACAguuaagc(서열 번호 567), ACAguuaagu(서열 번호 568), ACAguuaugu(서열 번호 569), ACAguugagu(서열 번호 570), ACAguuguga(서열 번호 571), ACCguaagua(서열 번호 572), ACCgugagaa(서열 번호 573), ACCgugagca(서열 번호 574), ACCgugaguu(서열 번호 575), ACCgugggug(서열 번호 576), ACGguaaaac(서열 번호 577), ACGguaacua(서열 번호 578), ACGguaagua(서열 번호 579), ACGguaagug(서열 번호 580), ACGguaaguu(서열 번호 581), ACGguaauua(서열 번호 582), ACGguaauuu(서열 번호 583), ACGguacaau(서열 번호 584), ACGguacagu(서열 번호 585), ACGguaccag(서열 번호 586), ACGguacggu(서열 번호 587), ACGguacgua(서열 번호 588), ACGguaggaa(서열 번호 589), ACGguaggag(서열 번호 590), ACGguaggug(서열 번호 591), ACGguaguaa(서열 번호 592), ACGguauaau(서열 번호 593), ACGguaugac(서열 번호 594), ACGguaugcg(서열 번호 595), ACGguaugua(서열 번호 596), ACGguauguc(서열 번호 597), ACGgugaaac(서열 번호 598), ACGgugaagu(서열 번호 599), ACGgugaauc(서열 번호 600), ACGgugacag(서열 번호 601), ACGgugacca(서열 번호 602), ACGgugagaa(서열 번호 603), ACGgugagau(서열 번호 604), ACGgugagcc(서열 번호 605), ACGgugagua(서열 번호 606), ACGgugagug(서열 번호 607),

ACGgugaguu(서열 번호 608), ACGgugcgug(서열 번호 609), ACGguggcac(서열 번호 610), ACGguggggc(서열 번호 611), ACGgugggug(서열 번호 612), ACGguguagu(서열 번호 613), ACGgugucac(서열 번호 614), ACGgugugua(서열 번호 615), ACGguguguu(서열 번호 616), ACGguuagug(서열 번호 617), ACGguuaguu(서열 번호 618), ACGguucaau(서열 번호 619), ACUguaaaua(서열 번호 620), ACUguaagaa(서열 번호 621), ACUguaagac(서열 번호 622), ACUguaagca(서열 번호 623), ACUguaagcu(서열 번호 624), ACUguaagua(서열 번호 625), ACUguaaguc(서열 번호 626), ACUguaaguu(서열 번호 627), ACUguacguu(서열 번호 628), ACUguacugc(서열 번호 629), ACUguaggcu(서열 번호 630), ACUguaggua(서열 번호 631), ACUguauauu(서열 번호 632), ACUguaugaa(서열 번호 633), ACUguaugcu(서열 번호 634), ACUguaugug(서열 번호 635), ACUguauucc(서열 번호 636), ACUgucagcu(서열 번호 637), ACUgucagug(서열 번호 638), ACUgugaacg(서열 번호 639), ACUgugagca(서열 번호 640), ACUgugagcg(서열 번호 641), ACUgugagcu(서열 번호 642), ACUgugagua(서열 번호 643), ACUgugaguc(서열 번호 644), ACUgugagug(서열 번호 645), ACUgugaguu(서열 번호 646), ACUgugggua(서열 번호 647), ACUgugugug(서열 번호 648), ACUguuaagu(서열 번호 649), AGAgcaagua(서열 번호 650), AGAguaaaac(서열 번호 651), AGAguaaacg(서열 번호 652), AGAguaaaga(서열 번호 653), AGAguaaagu(서열 번호 654), AGAguaaauc(서열 번호 655), AGAguaaaug(서열 번호 656), AGAguaacau(서열 번호 657), AGAguaacua(서열 번호 658), AGAguaagaa(서열 번호 659), AGAguaagac(서열 번호 660), AGAguaagag(서열 번호 661), AGAguaagau(서열 번호 662), AGAguaagca(서열 번호 663), AGAguaagcu(서열 번호 664), AGAguaagga(서열 번호 665), AGAguaaggc(서열 번호 666), AGAguaaggg(서열 번호 667), AGAguaaggu(서열 번호 668), AGAguaaguc(서열 번호 669), AGAguaagug(서열 번호 670), AGAguaaguu(서열 번호 671), AGAguaauaa(서열 번호 672), AGAguaaugu(서열 번호 673), AGAguaauuc(서열 번호 674), AGAguaauuu(서열 번호 675), AGAguacacc(서열 번호 676), AGAguaccug(서열 번호 677), AGAguacgug(서열 번호 678), AGAguacucu(서열 번호 679), AGAguacuga(서열 번호 680), AGAguacuuu(서열 번호 681), AGAguagcug(서열 번호 682), AGAguaggaa(서열 번호 683), AGAguaggga(서열 번호 684), AGAguagggu(서열 번호 685), AGAguagguc(서열 번호 686), AGAguaggug(서열 번호 687), AGAguagguu(서열 번호 688), AGAguauaua(서열 번호 689), AGAguauauu(서열 번호 690), AGAguaugaa(서열 번호 691), AGAguaugac(서열 번호 692), AGAguaugau(서열 번호 693), AGAguauguc(서열 번호 694), AGAguaugug(서열 번호 695), AGAguauguu(서열 번호 696), AGAguauuaa(서열 번호 697), AGAguauuau(서열 번호 698), AGAgucagug(서열 번호 699), AGAgugagac(서열 번호 700), AGAgugagag(서열 번호 701), AGAgugagau(서열 번호 702), AGAgugagca(서열 번호 703), AGAgugagua(서열 번호 704), AGAgugaguc(서열 번호 705), AGAgugagug(서열 번호 706), AGAgugaguu(서열 번호 707), AGAgugcguc(서열 번호 708), AGAgugggga(서열 번호 709), AGAgugggug(서열 번호 710), AGAgugugug(서열 번호 711), AGAguguuuc(서열 번호 712), AGAguuagua(서열 번호 713), AGAguugaga(서열 번호 714), AGAguugagu(서열 번호 715), AGAguugguu(서열 번호 716), AGAguuugau(서열 번호 717), AGCguaagcu(서열 번호 718), AGCguaagug(서열 번호 719), AGCgugagcc(서열 번호 720), AGCgugagug(서열 번호 721), AGCguuguuc(서열 번호 722), AGGgcagagu(서열 번호 723), AGGgcagccu(서열 번호 724), AGGgcuagua(서열 번호 725), AGGguaaaga(서열 번호 726), AGGguaaaua(서열 번호 727), AGGguaaauc(서열 번호 728), AGGguaaauu(서열 번호 729), AGGguaacca(서열 번호 730), AGGguaacug(서열 번호 731), AGGguaacuu(서열 번호 732), AGGguaagaa(서열 번호 733), AGGguaagag(서열 번호 734), AGGguaagau(서열 번호 735), AGGguaagca(서열 번호 736), AGGguaagga(서열 번호 737), AGGguaaggc(서열 번호 738), AGGguaaggg(서열 번호 739), AGGguaagua(서열 번호 740), AGGguaaguc(서열 번호 741), AGGguaagug(서열 번호 742), AGGguaaguu(서열 번호 743), AGGguaauac(서열 번호 744), AGGguaauga(서열 번호 745), AGGguaauua(서열 번호 746), AGGguaauuu(서열 번호 747), AGGguacacc(서열 번호 748), AGGguacagu(서열 번호 749), AGGguacggu(서열 번호 750), AGGguaggac(서열 번호 751), AGGguaggag(서열 번호 752), AGGguaggca(서열 번호 753), AGGguaggcc(서열 번호 754), AGGguaggga(서열 번호 755), AGGguagggu(서열 번호 756), AGGguagguc(서열 번호 757), AGGguaggug(서열 번호 758), AGGguagguu(서열 번호 759), AGGguauaua(서열 번호 760), AGGguaugac(서열 번호 761), AGGguaugag(서열 번호 762), AGGguaugau(서열 번호 763), AGGguaugca(서열 번호 764), AGGguaugcu(서열 번호 765), AGGguauggg(서열 번호 766), AGGguauggu(서열 번호 767), AGGguaugua(서열 번호 768), AGGguauguc(서열 번호 769), AGGguaugug(서열 번호 770), AGGguauuac(서열 번호 771), AGGguauucu(서열 번호 772), AGGguauuuc(서열 번호 773), AGGgucagag(서열 번호 774), AGGgucagca(서열 번호 775), AGGgucagga(서열 번호 776), AGGgucaggg(서열 번호 777), AGGgucagug(서열 번호 778), AGGgucaguu(서열 번호 779), AGGguccccu(서열 번호 780), AGGgucggga(서열 번호 781), AGGgucugca(서열 번호 782), AGGgucuguu(서열 번호 783), AGGgugaaga(서열 번호 784), AGGgugacua(서열 번호 785), AGGgugagaa(서열 번호 786), AGGgugagac(서열 번호 787), AGGgugagag(서열 번호 788), AGGgugagca(서열 번호 789), AGGgugagcc(서열 번호 790), AGGgugagcu(서열 번호 791), AGGgugagga(서열 번호 792), AGGgugaggg(서열 번호 793), AGGgugaggu(서열 번호 794), AGGgugagua(서열 번호 795), AGGgugaguc(서열 번호 796), AGGgugagug(서열 번호 797), AGGgugaguu(서열 번호 798), AGGgugggga

(서열 번호 799), AGGgugggggu(서열 번호 800), AGGgugggua(서열 번호 801), AGGgugggug(서열 번호 802), AGGgugugua(서열 번호 803), AGGgugugug(서열 번호 804), AGGguuaaug(서열 번호 805), AGGguuagaa(서열 번호 806), AGGguuaguu(서열 번호 807), AGGguuggug(서열 번호 808), AGGguuugug(서열 번호 809), AGGguuuguu(서열 번호 810), AGUguaaaag(서열 번호 811), AGUguaaaua(서열 번호 812), AGUguaaauu(서열 번호 813), AGUguaagaa(서열 번호 814), AGUguaagag(서열 번호 815), AGUguaagau(서열 번호 816), AGUguaagca(서열 번호 817), AGUguaagcc(서열 번호 818), AGUguaagua(서열 번호 819), AGUguaagug(서열 번호 820), AGUguaaguu(서열 번호 821), AGUguaauug(서열 번호 822), AGUguaggac(서열 번호 823), AGUguagguc(서열 번호 824), AGUguaugag(서열 번호 825), AGUguaugua(서열 번호 826), AGUguauguu(서열 번호 827), AGUguauugu(서열 번호 828), AGUguauuua(서열 번호 829), AGUgucaguc(서열 번호 830), AGUgugagag(서열 번호 831), AGUgugagca(서열 번호 832), AGUgugagcc(서열 번호 833), AGUgugagcu(서열 번호 834), AGUgugagua(서열 번호 835), AGUgugaguc(서열 번호 836), AGUgugagug(서열 번호 837), AGUgugaguu(서열 번호 838), AGUgugggua(서열 번호 839), AGUgugggug(서열 번호 840), AGUgugugua(서열 번호 841), AGUguuccua(서열 번호 842), AGUguugggg(서열 번호 843), AGUguuucag(서열 번호 844), AUAguaaaua(서열 번호 845), AUAguaagac(서열 번호 846), AUAguaagau(서열 번호 847), AUAguaagca(서열 번호 848), AUAguaagua(서열 번호 849), AUAguaagug(서열 번호 850), AUAguaaguu(서열 번호 851), AUAguaggua(서열 번호 852), AUAguauguu(서열 번호 853), AUAgucucac(서열 번호 854), AUAgugagac(서열 번호 855), AUAgugagag(서열 번호 856), AUAgugagau(서열 번호 857), AUAgugagcc(서열 번호 858), AUAgugaggc(서열 번호 859), AUAgugagua(서열 번호 860), AUAgugaguc(서열 번호 861), AUAgugagug(서열 번호 862), AUAgugcguc(서열 번호 863), AUAgugugua(서열 번호 864), AUAguucagu(서열 번호 865), AUCguaagcc(서열 번호 866), AUCguaaguu(서열 번호 867), AUCguauucc(서열 번호 868), AUCgugagua(서열 번호 869), AUGgcaagcg(서열 번호 870), AUGgcaagga(서열 번호 871), AUGgcaaguu(서열 번호 872), AUGgcaggua(서열 번호 873), AUGgcaugug(서열 번호 874), AUGgcgccau(서열 번호 875), AUGgcuugug(서열 번호 876), AUGguaaaac(서열 번호 877), AUGguaaaau(서열 번호 878), AUGguaaacc(서열 번호 879), AUGguaaaga(서열 번호 880), AUGguaaaua(서열 번호 881), AUGguaaaug(서열 번호 882), AUGguaaauu(서열 번호 883), AUGguaacag(서열 번호 884), AUGguaacau(서열 번호 885), AUGguaacua(서열 번호 886), AUGguaacuc(서열 번호 887), AUGguaacuu(서열 번호 888), AUGguaagaa(서열 번호 889), AUGguaagac(서열 번호 890), AUGguaagag(서열 번호 891), AUGguaagau(서열 번호 892), AUGguaagca(서열 번호 893), AUGguaagcc(서열 번호 894), AUGguaagcu(서열 번호 895), AUGguaagga(서열 번호 896), AUGguaaggg(서열 번호 897), AUGguaagua(서열 번호 898), AUGguaaguc(서열 번호 899), AUGguaagug(서열 번호 900), AUGguaaguu(서열 번호 901), AUGguaauaa(서열 번호 902), AUGguaauau(서열 번호 903), AUGguaauga(서열 번호 904), AUGguaaugg(서열 번호 905), AUGguaauug(서열 번호 906), AUGguaauuu(서열 번호 907), AUGguacagc(서열 번호 908), AUGguacauc(서열 번호 909), AUGguaccag(서열 번호 910), AUGguaccug(서열 번호 911), AUGguacgag(서열 번호 912), AUGguacggu(서열 번호 913), AUGguagauc(서열 번호 914), AUGguagcag(서열 번호 915), AUGguagcug(서열 번호 916), AUGguaggaa(서열 번호 917), AUGguaggau(서열 번호 918), AUGguaggca(서열 번호 919), AUGguaggcu(서열 번호 920), AUGguagggg(서열 번호 921), AUGguagggu(서열 번호 922), AUGguaggua(서열 번호 923), AUGguaggug(서열 번호 924), AUGguaguuu(서열 번호 925), AUGguauagu(서열 번호 926), AUGguauaua(서열 번호 927), AUGguaucag(서열 번호 928), AUGguaucuu(서열 번호 929), AUGguaugau(서열 번호 930), AUGguaugca(서열 번호 931), AUGguaugcc(서열 번호 932), AUGguaugcg(서열 번호 933), AUGguaugcu(서열 번호 934), AUGguaugga(서열 번호 935), AUGguauggc(서열 번호 936), AUGguaugug(서열 번호 937), AUGguauguu(서열 번호 938), AUGguauuau(서열 번호 939), AUGguauuga(서열 번호 940), AUGguauuug(서열 번호 941), AUGgucaggg(서열 번호 942), AUGgucaguc(서열 번호 943), AUGgucagug(서열 번호 944), AUGgucauuu(서열 번호 945), AUGgugaaaa(서열 번호 946), AUGgugaaac(서열 번호 947), AUGgugaaau(서열 번호 948), AUGgugaacu(서열 번호 949), AUGgugaaga(서열 번호 950), AUGgugacgu(서열 번호 951), AUGgugagaa(서열 번호 952), AUGgugagac(서열 번호 953), AUGgugagag(서열 번호 954), AUGgugagca(서열 번호 955), AUGgugagcc(서열 번호 956), AUGgugagcg(서열 번호 957), AUGgugagcu(서열 번호 958), AUGgugaggc(서열 번호 959), AUGgugaggg(서열 번호 960), AUGgugagua(서열 번호 961), AUGgugaguc(서열 번호 962), AUGgugagug(서열 번호 963), AUGgugaguu(서열 번호 964), AUGgugauuu(서열 번호 965), AUGgugcgau(서열 번호 966), AUGgugcgug(서열 번호 967), AUGgugggua(서열 번호 968), AUGgugggug(서열 번호 969), AUGguggguu(서열 번호 970), AUGgugguua(서열 번호 971), AUGguguaag(서열 번호 972), AUGgugugaa(서열 번호 973), AUGgugugua(서열 번호 974), AUGgugugug(서열 번호 975), AUGguuacuc(서열 번호 976), AUGguuagca(서열 번호 977), AUGguuaguc(서열 번호 978), AUGguuagug(서열 번호 979), AUGguuaguu(서열 번호 980), AUGguucagu(서열 번호 981), AUGguucguc(서열 번호 982), AUGguuggua(서열 번호 983), AUGguugguc(서열 번호 984), AUGguugguu(서열 번호 985), AUGguuguuu(서열 번호 986), AUGguuugca(서열 번호 987), AUGguuugua(서열 번호 988), AUUgcaagua(서열 번호 989), AUUguaaaua(서열

번호 990), AUUguaagau(서열 번호 991), AUUguaagca(서열 번호 992), AUUguaagga(서열 번호 993), AUUguaaggc (서열 번호 994), AUUguaagua(서열 번호 995), AUUguaaguc(서열 번호 996), AUUguaaguu(서열 번호 997), AUUguaauua(서열 번호 998), AUUguaauuu(서열 번호 999), AUUguacaaa(서열 번호 1000), AUUguaccuc(서열 번호 1001), AUUguacgug(서열 번호 1002), AUUguacuug(서열 번호 1003), AUUguaggua(서열 번호 1004), AUUguaugag (서열 번호 1005), AUUguaugua(서열 번호 1006), AUUgucuguu(서열 번호 1007), AUUgugagcu(서열 번호 1008), AUUgugagua(서열 번호 1009), AUUgugaguc(서열 번호 1010), AUUgugaguu(서열 번호 1011), AUUgugcgug(서열 번호 1012), AUUgugggug(서열 번호 1013), AUUguuagug(서열 번호 1014), CAAguaaaaa(서열 번호 1015), CAAguaaaua(서열 번호 1016), CAAguaaauc(서열 번호 1017), CAAguaaaug(서열 번호 1018), CAAguaaccc(서열 번호 1019), CAAguaacua(서열 번호 1020), CAAguaacug(서열 번호 1021), CAAguaagaa(서열 번호 1022), CAAguaagac(서열 번호 1023), CAAguaagau(서열 번호 1024), CAAguaaggu(서열 번호 1025), CAAguaagua(서열 번호 1026), CAAguaaguc(서열 번호 1027), CAAguaagug(서열 번호 1028), CAAguaaguu(서열 번호 1029), CAAguaaucc(서열 번호 1030), CAAguaaucu(서열 번호 1031), CAAguaauua(서열 번호 1032), CAAguaauuc(서열 번호 1033), CAAguaauug(서열 번호 1034), CAAguaauuu(서열 번호 1035), CAAguacaca(서열 번호 1036), CAAguacguu(서열 번호 1037), CAAguacuuu(서열 번호 1038), CAAguagcug(서열 번호 1039), CAAguaggau(서열 번호 1040), CAAguaggua(서열 번호 1041), CAAguagguc(서열 번호 1042), CAAguaggug(서열 번호 1043), CAAguagguu(서열 번호 1044), CAAguaguuu(서열 번호 1045), CAAguauaac(서열 번호 1046), CAAguauaug(서열 번호 1047), CAAguaucuu(서열 번호 1048), CAAguaugag(서열 번호 1049), CAAguaugua(서열 번호 1050), CAAguauguc(서열 번호 1051), CAAguaugug(서열 번호 1052), CAAguauguu(서열 번호 1053), CAAguauuga(서열 번호 1054), CAAguauuuc(서열 번호 1055), CAAgucagac(서열 번호 1056), CAAgucagua(서열 번호 1057), CAAgucuaua(서열 번호 1058), CAAgucugau(서열 번호 1059), CAAgugacuu(서열 번호 1060), CAAgugagaa(서열 번호 1061), CAAgugagac(서열 번호 1062), CAAgugagca(서열 번호 1063), CAAgugaggc(서열 번호 1064), CAAgugaggg(서열 번호 1065), CAAgugagua(서열 번호 1066), CAAgugaguc(서열 번호 1067), CAAgugagug(서열 번호 1068), CAAgugaucc(서열 번호 1069), CAAgugaucu(서열 번호 1070), CAAgugauuc(서열 번호 1071), CAAgugauug(서열 번호 1072), CAAgugauuu(서열 번호 1073), CAAgugccuu(서열 번호 1074), CAAgugggua(서열 번호 1075), CAAguggguc(서열 번호 1076), CAAgugggug(서열 번호 1077), CAAgugugag(서열 번호 1078), CAAguuaaaa(서열 번호 1079), CAAguuaagu(서열 번호 1080), CAAguuaauc(서열 번호 1081), CAAguuagaa(서열 번호 1082), CAAguuaguu(서열 번호 1083), CAAguucaag(서열 번호 1084), CAAguuccgu(서열 번호 1085), CAAguuggua(서열 번호 1086), CAAguuuagu(서열 번호 1087), CAAguuucca(서열 번호 1088), CAAguuuguu(서열 번호 1089), CACguaagag(서열 번호 1090), CACguaagca(서열 번호 1091), CACguaauug(서열 번호 1092), CACguaggac(서열 번호 1093), CACguaucga(서열 번호 1094), CACgucaguu(서열 번호 1095), CACgugagcu(서열 번호 1096), CACgugaguc(서열 번호 1097), CACgugagug(서열 번호 1098), CAGgcaagaa(서열 번호 1099), CAGgcaagac(서열 번호 1100), CAGgcaagag(서열 번호 1101), CAGgcaagga(서열 번호 1102), CAGgcaagua(서열 번호 1103), CAGgcaagug(서열 번호 1104), CAGgcaaguu(서열 번호 1105), CAGgcacgca(서열 번호 1106), CAGgcagagg(서열 번호 1107), CAGgcaggug(서열 번호 1108), CAGgcaucau(서열 번호 1109), CAGgcaugaa(서열 번호 1110), CAGgcaugag(서열 번호 1111), CAGgcaugca(서열 번호 1112), CAGgcaugcg(서열 번호 1113), CAGgcaugug(서열 번호 1114), CAGgcgagag(서열 번호 1115), CAGgcgccug(서열 번호 1116), CAGgcgugug(서열 번호 1117), CAGguaaaaa(서열 번호 1118), CAGguaaaag(서열 번호 1119), CAGguaaaca(서열 번호 1120), CAGguaaacc(서열 번호 1121), CAGguaaaga(서열 번호 1122), CAGguaaagc(서열 번호 1123), CAGguaaagu(서열 번호 1124), CAGguaaaua(서열 번호 1125), CAGguaaauc(서열 번호 1126), CAGguaaaug(서열 번호 1127), CAGguaaauu(서열 번호 1128), CAGguaacag(서열 번호 1129), CAGguaacau(서열 번호 1130), CAGguaacca(서열 번호 1131), CAGguaaccg(서열 번호 1132), CAGguaacgu(서열 번호 1133), CAGguaacua(서열 번호 1134), CAGguaacuc(서열 번호 1135), CAGguaacug(서열 번호 1136), CAGguaacuu(서열 번호 1137), CAGguaagaa(서열 번호 1138), CAGguaagac(서열 번호 1139), CAGguaagag(서열 번호 1140), CAGguaagau(서열 번호 1141), CAGguaagcc(서열 번호 1142), CAGguaagga(서열 번호 1143), CAGguaaggc(서열 번호 1144), CAGguaaggg(서열 번호 1145), CAGguaaggu(서열 번호 1146), CAGguaagua(서열 번호 1147), CAGguaagug(서열 번호 1148), CAGguaaguu(서열 번호 1149), CAGguaauaa(서열 번호 1150), CAGguaauau(서열 번호 1151), CAGguaaucc(서열 번호 1152), CAGguaaugc(서열 번호 1153), CAGguaaugg(서열 번호 1154), CAGguaaugu(서열 번호 1155), CAGguaauua(서열 번호 1156), CAGguaauuc(서열 번호 1157), CAGguaauug(서열 번호 1158), CAGguaauuu(서열 번호 1159), CAGguacaaa(서열 번호 1160), CAGguacaag(서열 번호 1161), CAGguacaau(서열 번호 1162), CAGguacaca(서열 번호 1163), CAGguacacg(서열 번호 1164), CAGguacaga(서열 번호 1165), CAGguacagg(서열 번호 1166), CAGguacagu(서열 번호 1167), CAGguacaua(서열 번호 1168), CAGguacaug(서열 번호 1169),

CAGguacauu(서열 번호 1170), CAGguaccac(서열 번호 1171), CAGguaccca(서열 번호 1172), CAGguacccg(서열 번호 1173), CAGguacccu(서열 번호 1174), CAGguaccgc(서열 번호 1175), CAGguaccgg(서열 번호 1176), CAGguaccuc(서열 번호 1177), CAGguaccug(서열 번호 1178), CAGguaccuu(서열 번호 1179), CAGguacgag(서열 번호 1180), CAGguacgca(서열 번호 1181), CAGguacgcc(서열 번호 1182), CAGguacggu(서열 번호 1183), CAGguacgua(서열 번호 1184), CAGguacgug(서열 번호 1185), CAGguacuaa(서열 번호 1186), CAGguacuag(서열 번호 1187), CAGguacuau(서열 번호 1188), CAGguacucc(서열 번호 1189), CAGguacucu(서열 번호 1190), CAGguacuga(서열 번호 1191), CAGguacugc(서열 번호 1192), CAGguacugu(서열 번호 1193), CAGguacuua(서열 번호 1194), CAGguacuuu(서열 번호 1195), CAGguagaaa(서열 번호 1196), CAGguagaac(서열 번호 1197), CAGguagaag(서열 번호 1198), CAGguagaca(서열 번호 1199), CAGguagacc(서열 번호 1200), CAGguagaga(서열 번호 1201), CAGguagauu(서열 번호 1202), CAGguagcaa(서열 번호 1203), CAGguagcac(서열 번호 1204), CAGguagcag(서열 번호 1205), CAGguagcca(서열 번호 1206), CAGguagcgu(서열 번호 1207), CAGguagcua(서열 번호 1208), CAGguagcuc(서열 번호 1209), CAGguagcug(서열 번호 1210), CAGguagcuu(서열 번호 1211), CAGguaggaa(서열 번호 1212), CAGguaggac(서열 번호 1213), CAGguaggag(서열 번호 1214), CAGguaggca(서열 번호 1215), CAGguaggga(서열 번호 1216), CAGguagggc(서열 번호 1217), CAGguaggggg(서열 번호 1218), CAGguagggu(서열 번호 1219), CAGguaggua(서열 번호 1220), CAGguagguc(서열 번호 1221), CAGguaggug(서열 번호 1222), CAGguagguu(서열 번호 1223), CAGguaguaa(서열 번호 1224), CAGguaguau(서열 번호 1225), CAGguaguca(서열 번호 1226), CAGguagucc(서열 번호 1227), CAGguaguga(서열 번호 1228), CAGguagugu(서열 번호 1229), CAGguaguuc(서열 번호 1230), CAGguaguug(서열 번호 1231), CAGguaguuu(서열 번호 1232), CAGguauaag(서열 번호 1233), CAGguauaca(서열 번호 1234), CAGguauaga(서열 번호 1235), CAGguauauc(서열 번호 1236), CAGguauaug(서열 번호 1237), CAGguauauu(서열 번호 1238), CAGguaucag(서열 번호 1239), CAGguaucau(서열 번호 1240), CAGguauccu(서열 번호 1241), CAGguaucga(서열 번호 1242), CAGguaucgc(서열 번호 1243), CAGguaucua(서열 번호 1244), CAGguaucug(서열 번호 1245), CAGguaucuu(서열 번호 1246), CAGguaugaa(서열 번호 1247), CAGguaugac(서열 번호 1248), CAGguaugag(서열 번호 1249), CAGguaugau(서열 번호 1250), CAGguaugca(서열 번호 1251), CAGguaugcc(서열 번호 1252), CAGguaugcg(서열 번호 1253), CAGguaugcu(서열 번호 1254), CAGguaugga(서열 번호 1255), CAGguauggg(서열 번호 1256), CAGguauggu(서열 번호 1257), CAGguaugua(서열 번호 1258), CAGguauguc(서열 번호 1259), CAGguaugug(서열 번호 1260), CAGguauguu(서열 번호 1261), CAGguauuau(서열 번호 1262), CAGguauuca(서열 번호 1263), CAGguauucu(서열 번호 1264), CAGguauuga(서열 번호 1265), CAGguauugg(서열 번호 1266), CAGguauugu(서열 번호 1267), CAGguauuua(서열 번호 1268), CAGguauuuc(서열 번호 1269), CAGguauuug(서열 번호 1270), CAGguauuuu(서열 번호 1271), CAGgucaaca(서열 번호 1272), CAGgucaaug(서열 번호 1273), CAGgucacgu(서열 번호 1274), CAGgucagaa(서열 번호 1275), CAGgucagac(서열 번호 1276), CAGgucagca(서열 번호 1277), CAGgucagcc(서열 번호 1278), CAGgucagcg(서열 번호 1279), CAGgucagga(서열 번호 1280), CAGgucagua(서열 번호 1281), CAGgucaguc(서열 번호 1282), CAGgucagug(서열 번호 1283), CAGgucaguu(서열 번호 1284), CAGgucaucc(서열 번호 1285), CAGgucaugc(서열 번호 1286), CAGgucauua(서열 번호 1287), CAGgucauuu(서열 번호 1288), CAGguccacc(서열 번호 1289), CAGguccacu(서열 번호 1290), CAGguccagu(서열 번호 1291), CAGguccauc(서열 번호 1292), CAGguccauu(서열 번호 1293), CAGgucccag(서열 번호 1294), CAGgucccug(서열 번호 1295), CAGguccuga(서열 번호 1296), CAGguccugc(서열 번호 1297), CAGguccugg(서열 번호 1298), CAGgucggcc(서열 번호 1299), CAGgucggug(서열 번호 1300), CAGgucguug(서열 번호 1301), CAGgucucuc(서열 번호 1302), CAGgucucuu(서열 번호 1303), CAGgucugag(서열 번호 1304), CAGgucugcc(서열 번호 1305), CAGgucugcg(서열 번호 1306), CAGgucugga(서열 번호 1307), CAGgucuggu(서열 번호 1308), CAGgucugua(서열 번호 1309), CAGgucuguc(서열 번호 1310), CAGgucugug(서열 번호 1311), CAGgucuguu(서열 번호 1312), CAGgucuucc(서열 번호 1313), CAGgucuuuc(서열 번호 1314), CAGgugaaag(서열 번호 1315), CAGgugaaau(서열 번호 1316), CAGgugaaca(서열 번호 1317), CAGgugaaga(서열 번호 1318), CAGgugaagg(서열 번호 1319), CAGgugaaua(서열 번호 1320), CAGgugaauc(서열 번호 1321), CAGgugaauu(서열 번호 1322), CAGgugacaa(서열 번호 1323), CAGgugacau(서열 번호 1324), CAGgugacca(서열 번호 1325), CAGgugaccc(서열 번호 1326), CAGgugaccg(서열 번호 1327), CAGgugaccu(서열 번호 1328), CAGgugacgg(서열 번호 1329), CAGgugacua(서열 번호 1330), CAGgugacuc(서열 번호 1331), CAGgugacug(서열 번호 1332), CAGgugagaa(서열 번호 1333), CAGgugagac(서열 번호 1334), CAGgugagag(서열 번호 1335), CAGgugagau(서열 번호 1336), CAGgugagca(서열 번호 1337), CAGgugagcc(서열 번호 1338), CAGgugagcg(서열 번호 1339), CAGgugagcu(서열 번호 1340), CAGgugagga(서열 번호 1341), CAGgugaggc(서열 번호 1342), CAGgugaggg(서열 번호 1343), CAGgugaggu(서열 번호 1344), CAGgugagua(서열 번호 1345), CAGgugaguc(서열 번호 1346), CAGgugagug(서열 번호 1347), CAGgugaguu(서열 번

호 1348), CAGgugauaa(서열 번호 1349), CAGgugaucc(서열 번호 1350), CAGgugaucu(서열 번호 1351), CAGgugaugc(서열 번호 1352), CAGgugaugg(서열 번호 1353), CAGgugaugu(서열 번호 1354), CAGgugauua(서열 번호 1355), CAGgugauuc(서열 번호 1356), CAGgugauug(서열 번호 1357), CAGgugauuu(서열 번호 1358), CAGgugcaaa(서열 번호 1359), CAGgugcaag(서열 번호 1360), CAGgugcaca(서열 번호 1361), CAGgugcacg(서열 번호 1362), CAGgugcaga(서열 번호 1363), CAGgugcagg(서열 번호 1364), CAGgugcaua(서열 번호 1365), CAGgugcauc(서열 번호 1366), CAGgugcaug(서열 번호 1367), CAGgugccaa(서열 번호 1368), CAGgugccca(서열 번호 1369), CAGgugcccc(서열 번호 1370), CAGgugcccg(서열 번호 1371), CAGgugccua(서열 번호 1372), CAGgugccug(서열 번호 1373), CAGgugcgaa(서열 번호 1374), CAGgugcgca(서열 번호 1375), CAGgugcgcc(서열 번호 1376), CAGgugcgcg(서열 번호 1377), CAGgugcgga(서열 번호 1378), CAGgugcggu(서열 번호 1379), CAGgugcgua(서열 번호 1380), CAGgugcguc(서열 번호 1381), CAGgugcgug(서열 번호 1382), CAGgugcuag(서열 번호 1383), CAGgugcuau(서열 번호 1384), CAGgugcuca(서열 번호 1385), CAGgugcucc(서열 번호 1386), CAGgugcucg(서열 번호 1387), CAGgugcugc(서열 번호 1388), CAGgugcugg(서열 번호 1389), CAGgugcuua(서열 번호 1390), CAGgugcuuc(서열 번호 1391), CAGgugcuug(서열 번호 1392), CAGguggaac(서열 번호 1393), CAGguggaag(서열 번호 1394), CAGguggaau(서열 번호 1395), CAGguggaga(서열 번호 1396), CAGguggagu(서열 번호 1397), CAGguggauu(서열 번호 1398), CAGguggcca(서열 번호 1399), CAGguggcuc(서열 번호 1400), CAGguggcug(서열 번호 1401), CAGgugggaa(서열 번호 1402), CAGgugggac(서열 번호 1403), CAGgugggag(서열 번호 1404), CAGgugggau(서열 번호 1405), CAGgugggca(서열 번호 1406), CAGgugggcc(서열 번호 1407), CAGgugggcu(서열 번호 1408), CAGgugggga(서열 번호 1409), CAGguggggc(서열 번호 1410), CAGgugggggg(서열 번호 1411), CAGgugggggu(서열 번호 1412), CAGgugggua(서열 번호 1413), CAGguggguc(서열 번호 1414), CAGgugggug(서열 번호 1415), CAGguggguu(서열 번호 1416), CAGguggucu(서열 번호 1417), CAGguggugg(서열 번호 1418), CAGgugguug(서열 번호 1419), CAGguguaca(서열 번호 1420), CAGguguagg(서열 번호 1421), CAGguguauc(서열 번호 1422), CAGgugucac(서열 번호 1423), CAGgugucag(서열 번호 1424), CAGgugucca(서열 번호 1425), CAGguguccu(서열 번호 1426), CAGgugucua(서열 번호 1427), CAGgugucuc(서열 번호 1428), CAGgugucug(서열 번호 1429), CAGgugugaa(서열 번호 1430), CAGgugugac(서열 번호 1431), CAGgugugag(서열 번호 1432), CAGgugugau(서열 번호 1433), CAGgugugca(서열 번호 1434), CAGgugugcc(서열 번호 1435), CAGgugugcg(서열 번호 1436), CAGgugugcu(서열 번호 1437), CAGgugugga(서열 번호 1438), CAGguguggc(서열 번호 1439), CAGgugugua(서열 번호 1440), CAGguguguc(서열 번호 1441), CAGgugugug(서열 번호 1442), CAGguguguu(서열 번호 1443), CAGguguuua(서열 번호 1444), CAGguuaaaa(서열 번호 1445), CAGguuaaua(서열 번호 1446), CAGguuaauc(서열 번호 1447), CAGguuaccu(서열 번호 1448), CAGguuagaa(서열 번호 1449), CAGguuagag(서열 번호 1450), CAGguuagau(서열 번호 1451), CAGguuagcc(서열 번호 1452), CAGguuaggg(서열 번호 1453), CAGguuaggu(서열 번호 1454), CAGguuagua(서열 번호 1455), CAGguuaguc(서열 번호 1456), CAGguuagug(서열 번호 1457), CAGguuaguu(서열 번호 1458), CAGguuauca(서열 번호 1459), CAGguuaugu(서열 번호 1460), CAGguuauua(서열 번호 1461), CAGguuauug(서열 번호 1462), CAGguucaaa(서열 번호 1463), CAGguucaac(서열 번호 1464), CAGguucaag(서열 번호 1465), CAGguucaca(서열 번호 1466), CAGguucacg(서열 번호 1467), CAGguucagg(서열 번호 1468), CAGguucaug(서열 번호 1469), CAGguuccag(서열 번호 1470), CAGguuccca(서열 번호 1471), CAGguucccg(서열 번호 1472), CAGguucgaa(서열 번호 1473), CAGguucgag(서열 번호 1474), CAGguucuau(서열 번호 1475), CAGguucugc(서열 번호 1476), CAGguucuua(서열 번호 1477), CAGguucuuc(서열 번호 1478), CAGguucuuu(서열 번호 1479), CAGguugaac(서열 번호 1480), CAGguugaag(서열 번호 1481), CAGguugagu(서열 번호 1482), CAGguugaua(서열 번호 1483), CAGguuggag(서열 번호 1484), CAGguuggca(서열 번호 1485), CAGguuggcc(서열 번호 1486), CAGguugguc(서열 번호 1487), CAGguuggug(서열 번호 1488), CAGguugguu(서열 번호 1489), CAGguuguaa(서열 번호 1490), CAGguuguac(서열 번호 1491), CAGguuguau(서열 번호 1492), CAGguuguca(서열 번호 1493), CAGguuguga(서열 번호 1494), CAGguuguug(서열 번호 1495), CAGguuuaag(서열 번호 1496), CAGguuuacc(서열 번호 1497), CAGguuuagc(서열 번호 1498), CAGguuuagu(서열 번호 1499), CAGguuucuu(서열 번호 1500), CAGguuugaa(서열 번호 1501), CAGguuugag(서열 번호 1502), CAGguuugau(서열 번호 1503), CAGguuugcc(서열 번호 1504), CAGguuugcu(서열 번호 1505), CAGguuuggg(서열 번호 1506), CAGguuuggu(서열 번호 1507), CAGguuugua(서열 번호 1508), CAGguuugug(서열 번호 1509), CAGguuuguu(서열 번호 1510), CAGguuuucu(서열 번호 1511), CAGguuuugg(서열 번호 1512), CAGguuuuuc(서열 번호 1513), CAGguuuuuu(서열 번호 1514), CAUgcagguu(서열 번호 1515), CAUguaaaac(서열 번호 1516), CAUguaacua(서열 번호 1517), CAUguaagaa(서열 번호 1518), CAUguaagag(서열 번호 1519), CAUguaagau(서열 번호 1520), CAUguaagcc(서열 번호 1521), CAUguaagua(서열 번호 1522), CAUguaagug(서열 번호 1523), CAUguaaguu(서열 번호 1524), CAUguaauua(서열 번호 1525), CAUguacaua(서열 번호 1526),

CAUguaccac(서열 번호 1527), CAUguacguu(서열 번호 1528), CAUguaggua(서열 번호 1529), CAUguaggug(서열 번호 1530), CAUguagguu(서열 번호 1531), CAUguaugaa(서열 번호 1532), CAUguaugua(서열 번호 1533), CAUguaugug(서열 번호 1534), CAUguauguu(서열 번호 1535), CAUgugagaa(서열 번호 1536), CAUgugagca(서열 번호 1537), CAUgugagcu(서열 번호 1538), CAUgugagua(서열 번호 1539), CAUgugaguc(서열 번호 1540), CAUgugagug(서열 번호 1541), CAUgugaguu(서열 번호 1542), CAUgugcgua(서열 번호 1543), CAUgugggaa(서열 번호 1544), CAUgugggguu(서열 번호 1545), CAUgugugug(서열 번호 1546), CAUguguguu(서열 번호 1547), CAUguuaaua(서열 번호 1548), CAUguuagcc(서열 번호 1549), CCAguaagau(서열 번호 1550), CCAguaagca(서열 번호 1551), CCAguaagcc(서열 번호 1552), CCAguaagcu(서열 번호 1553), CCAguaagga(서열 번호 1554), CCAguaagua(서열 번호 1555), CCAguaaguc(서열 번호 1556), CCAguaagug(서열 번호 1557), CCAguaaguu(서열 번호 1558), CCAguaauug(서열 번호 1559), CCAguacggg(서열 번호 1560), CCAguagguc(서열 번호 1561), CCAguauugu(서열 번호 1562), CCAgugaggc(서열 번호 1563), CCAgugagua(서열 번호 1564), CCAgugagug(서열 번호 1565), CCAguggguc(서열 번호 1566), CCAguuaguu(서열 번호 1567), CCAguugagu(서열 번호 1568), CCCguaagau(서열 번호 1569), CCCguauguc(서열 번호 1570), CCCguauguu(서열 번호 1571), CCCguccugc(서열 번호 1572), CCCgugagug(서열 번호 1573), CCGguaaaga(서열 번호 1574), CCGguaagau(서열 번호 1575), CCGguaagcc(서열 번호 1576), CCGguaagga(서열 번호 1577), CCGguaaggc(서열 번호 1578), CCGguaaugg(서열 번호 1579), CCGguacagu(서열 번호 1580), CCGguacuga(서열 번호 1581), CCGguauucc(서열 번호 1582), CCGgucagug(서열 번호 1583), CCGgugaaaa(서열 번호 1584), CCGgugagaa(서열 번호 1585), CCGgugaggg(서열 번호 1586), CCGgugagug(서열 번호 1587), CCGgugaguu(서열 번호 1588), CCGgugcgcg(서열 번호 1589), CCGgugggcg(서열 번호 1590), CCGguugguc(서열 번호 1591), CCUguaaaug(서열 번호 1592), CCUguaaauu(서열 번호 1593), CCUguaagaa(서열 번호 1594), CCUguaagac(서열 번호 1595), CCUguaagag(서열 번호 1596), CCUguaagca(서열 번호 1597), CCUguaagcg(서열 번호 1598), CCUguaagga(서열 번호 1599), CCUguaaguu(서열 번호 1600), CCUguaggua(서열 번호 1601), CCUguaggug(서열 번호 1602), CCUguaucuu(서열 번호 1603), CCUguauggu(서열 번호 1604), CCUguaugug(서열 번호 1605), CCUgugagaa(서열 번호 1606), CCUgugagca(서열 번호 1607), CCUgugaggg(서열 번호 1608), CCUgugaguc(서열 번호 1609), CCUgugagug(서열 번호 1610), CCUgugaguu(서열 번호 1611), CCUguggcuc(서열 번호 1612), CCUgugggua(서열 번호 1613), CCUgugugua(서열 번호 1614), CCUguuagaa(서열 번호 1615), CGAguaaggg(서열 번호 1616), CGAguaaggu(서열 번호 1617), CGAguagcug(서열 번호 1618), CGAguaggug(서열 번호 1619), CGAguagguu(서열 번호 1620), CGAgugagca(서열 번호 1621), CGCguaagag(서열 번호 1622), CGGgcaggca(서열 번호 1623), CGGguaagcc(서열 번호 1624), CGGguaagcu(서열 번호 1625), CGGguaaguu(서열 번호 1626), CGGguaauuc(서열 번호 1627), CGGguaauuu(서열 번호 1628), CGGguacagu(서열 번호 1629), CGGguacggg(서열 번호 1630), CGGguaggag(서열 번호 1631), CGGguaggcc(서열 번호 1632), CGGguaggug(서열 번호 1633), CGGguauuua(서열 번호 1634), CGGgucugag(서열 번호 1635), CGGgugaccg(서열 번호 1636), CGGgugacuc(서열 번호 1637), CGGgugagaa(서열 번호 1638), CGGgugaggg(서열 번호 1639), CGGgugaggu(서열 번호 1640), CGGgugagua(서열 번호 1641), CGGgugagug(서열 번호 1642), CGGgugaguu(서열 번호 1643), CGGgugauuu(서열 번호 1644), CGGgugccuu(서열 번호 1645), CGGgugggag(서열 번호 1646), CGGgugggug(서열 번호 1647), CGGguggguu(서열 번호 1648), CGGguguguc(서열 번호 1649), CGGgugugug(서열 번호 1650), CGGguguguu(서열 번호 1651), CGGguucaag(서열 번호 1652), CGGguucaug(서열 번호 1653), CGGguuugcu(서열 번호 1654), CGUguagggu(서열 번호 1655), CGUguaugca(서열 번호 1656), CGUguaugua(서열 번호 1657), CGUgucugua(서열 번호 1658), CGUgugagug(서열 번호 1659), CGUguuuucu(서열 번호 1660), CUAguaaaug(서열 번호 1661), CUAguaagcg(서열 번호 1662), CUAguaagcu(서열 번호 1663), CUAguaagua(서열 번호 1664), CUAguaaguc(서열 번호 1665), CUAguaagug(서열 번호 1666), CUAguaaguu(서열 번호 1667), CUAguaauuu(서열 번호 1668), CUAguaggua(서열 번호 1669), CUAguagguu(서열 번호 1670), CUAguaugua(서열 번호 1671), CUAguauguu(서열 번호 1672), CUAgugagua(서열 번호 1673), CUCguaagca(서열 번호 1674), CUCguaagug(서열 번호 1675), CUCguaaguu(서열 번호 1676), CUCguaucug(서열 번호 1677), CUCgucugug(서열 번호 1678), CUCgugaaua(서열 번호 1679), CUCgugagua(서열 번호 1680), CUCgugauua(서열 번호 1681), CUGguaaaaa(서열 번호 1682), CUGguaaaau(서열 번호 1683), CUGguaaacc(서열 번호 1684), CUGguaaacg(서열 번호 1685), CUGguaaagc(서열 번호 1686), CUGguaaaua(서열 번호 1687), CUGguaaauc(서열 번호 1688), CUGguaaaug(서열 번호 1689), CUGguaaauu(서열 번호 1690), CUGguaacac(서열 번호 1691), CUGguaacag(서열 번호 1692), CUGguaaccc(서열 번호 1693), CUGguaaccg(서열 번호 1694), CUGguaacug(서열 번호 1695), CUGguaacuu(서열 번호 1696), CUGguaagaa(서열 번호 1697), CUGguaagag(서열 번호 1698), CUGguaagau(서열 번호 1699), CUGguaagca(서열 번호 1700), CUGguaagcc(서열 번호 1701), CUGguaagcu(서열 번호 1702), CUGguaagga(서열 번호 1703), CUGguaaggc(서열 번호 1704), CUGguaaggg(서열 번

호 1705), CUGguaaggu(서열 번호 1706), CUGguaagua(서열 번호 1707), CUGguaagug(서열 번호 1708), CUGguaaguu(서열 번호 1709), CUGguaauga(서열 번호 1710), CUGguaaugc(서열 번호 1711), CUGguaauuc(서열 번호 1712), CUGguaauuu(서열 번호 1713), CUGguacaac(서열 번호 1714), CUGguacaau(서열 번호 1715), CUGguacaga(서열 번호 1716), CUGguacaua(서열 번호 1717), CUGguacauu(서열 번호 1718), CUGguaccau(서열 번호 1719), CUGguacguu(서열 번호 1720), CUGguacuaa(서열 번호 1721), CUGguacuug(서열 번호 1722), CUGguacuuu(서열 번호 1723), CUGguagaga(서열 번호 1724), CUGguagaua(서열 번호 1725), CUGguagcgu(서열 번호 1726), CUGguaggau(서열 번호 1727), CUGguaggca(서열 번호 1728), CUGguaggua(서열 번호 1729), CUGguagguc(서열 번호 1730), CUGguaggug(서열 번호 1731), CUGguaucaa(서열 번호 1732), CUGguaugau(서열 번호 1733), CUGguauggc(서열 번호 1734), CUGguauggu(서열 번호 1735), CUGguaugua(서열 번호 1736), CUGguaugug(서열 번호 1737), CUGguauguu(서열 번호 1738), CUGguauuga(서열 번호 1739), CUGguauuuc(서열 번호 1740), CUGguauuuu(서열 번호 1741), CUGgucaaca(서열 번호 1742), CUGgucagag(서열 번호 1743), CUGgucccgc(서열 번호 1744), CUGgucggua(서열 번호 1745), CUGgucuggg(서열 번호 1746), CUGgugaagu(서열 번호 1747), CUGgugaaua(서열 번호 1748), CUGgugaauu(서열 번호 1749), CUGgugacua(서열 번호 1750), CUGgugagaa(서열 번호 1751), CUGgugagac(서열 번호 1752), CUGgugagca(서열 번호 1753), CUGgugagcu(서열 번호 1754), CUGgugagga(서열 번호 1755), CUGgugaggc(서열 번호 1756), CUGgugaggg(서열 번호 1757), CUGgugaggu(서열 번호 1758), CUGgugagua(서열 번호 1759), CUGgugaguc(서열 번호 1760), CUGgugagug(서열 번호 1761), CUGgugaguu(서열 번호 1762), CUGgugauua(서열 번호 1763), CUGgugauuu(서열 번호 1764), CUGgugcaga(서열 번호 1765), CUGgugcgcu(서열 번호 1766), CUGgugcgug(서열 번호 1767), CUGgugcuga(서열 번호 1768), CUGgugggag(서열 번호 1769), CUGgugggga(서열 번호 1770), CUGgugggua(서열 번호 1771), CUGguggguc(서열 번호 1772), CUGgugggug(서열 번호 1773), CUGguggguu(서열 번호 1774), CUGgugugaa(서열 번호 1775), CUGgugugca(서열 번호 1776), CUGgugugcu(서열 번호 1777), CUGguguggu(서열 번호 1778), CUGgugugug(서열 번호 1779), CUGguguguu(서열 번호 1780), CUGguuagcu(서열 번호 1781), CUGguuagug(서열 번호 1782), CUGguucgug(서열 번호 1783), CUGguuggcu(서열 번호 1784), CUGguuguuu(서열 번호 1785), CUGguuugua(서열 번호 1786), CUGguuuguc(서열 번호 1787), CUGguuugug(서열 번호 1788), CUUguaaaug(서열 번호 1789), CUUguaagcu(서열 번호 1790), CUUguaagga(서열 번호 1791), CUUguaaggc(서열 번호 1792), CUUguaagua(서열 번호 1793), CUUguaagug(서열 번호 1794), CUUguaaguu(서열 번호 1795), CUUguacguc(서열 번호 1796), CUUguacgug(서열 번호 1797), CUUguaggua(서열 번호 1798), CUUguagugc(서열 번호 1799), CUUguauagg(서열 번호 1800), CUUgucagua(서열 번호 1801), CUUgugagua(서열 번호 1802), CUUgugaguc(서열 번호 1803), CUUgugaguu(서열 번호 1804), CUUguggguu(서열 번호 1805), CUUgugugua(서열 번호 1806), CUUguuagug(서열 번호 1807), CUUguuugag(서열 번호 1808), GAAguaaaac(서열 번호 1809), GAAguaaagc(서열 번호 1810), GAAguaaagu(서열 번호 1811), GAAguaaaua(서열 번호 1812), GAAguaaauu(서열 번호 1813), GAAguaagaa(서열 번호 1814), GAAguaagcc(서열 번호 1815), GAAguaagcu(서열 번호 1816), GAAguaagga(서열 번호 1817), GAAguaagua(서열 번호 1818), GAAguaagug(서열 번호 1819), GAAguaaguu(서열 번호 1820), GAAguaauau(서열 번호 1821), GAAguaaugc(서열 번호 1822), GAAguaauua(서열 번호 1823), GAAguaauuu(서열 번호 1824), GAAguaccau(서열 번호 1825), GAAguacgua(서열 번호 1826), GAAguacguc(서열 번호 1827), GAAguaggca(서열 번호 1828), GAAguagguc(서열 번호 1829), GAAguauaaa(서열 번호 1830), GAAguaugcu(서열 번호 1831), GAAguaugug(서열 번호 1832), GAAguauguu(서열 번호 1833), GAAguauuaa(서열 번호 1834), GAAgucagug(서열 번호 1835), GAAgugagag(서열 번호 1836), GAAgugagcg(서열 번호 1837), GAAgugaggu(서열 번호 1838), GAAgugaguc(서열 번호 1839), GAAgugagug(서열 번호 1840), GAAgugaguu(서열 번호 1841), GAAgugauaa(서열 번호 1842), GAAgugauuc(서열 번호 1843), GAAgugcgug(서열 번호 1844), GAAguguggg(서열 번호 1845), GAAguguguc(서열 번호 1846), GAAguuggug(서열 번호 1847), GACguaaagu(서열 번호 1848), GACguaagcu(서열 번호 1849), GACguaagua(서열 번호 1850), GACguaaugg(서열 번호 1851), GACguaugcc(서열 번호 1852), GACguauguu(서열 번호 1853), GACgugagcc(서열 번호 1854), GACgugagug(서열 번호 1855), GAGgcaaaug(서열 번호 1856), GAGgcaagag(서열 번호 1857), GAGgcaagua(서열 번호 1858), GAGgcaagug(서열 번호 1859), GAGgcaaguu(서열 번호 1860), GAGgcacgag(서열 번호 1861), GAGgcaggga(서열 번호 1862), GAGgcaugug(서열 번호 1863), GAGgcgaagg(서열 번호 1864), GAGguaaaaa(서열 번호 1865), GAGguaaaac(서열 번호 1866), GAGguaaaag(서열 번호 1867), GAGguaaaau(서열 번호 1868), GAGguaaacc(서열 번호 1869), GAGguaaaga(서열 번호 1870), GAGguaaagc(서열 번호 1871), GAGguaaagu(서열 번호 1872), GAGguaaaua(서열 번호 1873), GAGguaaauc(서열 번호 1874), GAGguaaaug(서열 번호 1875), GAGguaaauu(서열 번호 1876), GAGguaacaa(서열 번호 1877), GAGguaacag(서열 번호 1878), GAGguaacca(서열 번호 1879), GAGguaaccu(서열 번호 1880), GAGguaacuu(서열 번호 1881), GAGguaagaa(서열 번

호 1882), GAGguaagag(서열 번호 1883), GAGguaagau(서열 번호 1884), GAGguaagca(서열 번호 1885), GAGguaagcc(서열 번호 1886), GAGguaagcg(서열 번호 1887), GAGguaagcu(서열 번호 1888), GAGguaagga(서열 번호 1889), GAGguaaggc(서열 번호 1890), GAGguaaggg(서열 번호 1891), GAGguaaggu(서열 번호 1892), GAGguaagua(서열 번호 1893), GAGguaaguc(서열 번호 1894), GAGguaauaa(서열 번호 1895), GAGguaauac(서열 번호 1896), GAGguaauau(서열 번호 1897), GAGguaauca(서열 번호 1898), GAGguaaucu(서열 번호 1899), GAGguaaugg(서열 번호 1900), GAGguaaugu(서열 번호 1901), GAGguaauug(서열 번호 1902), GAGguaauuu(서열 번호 1903), GAGguacaaa(서열 번호 1904), GAGguacaac(서열 번호 1905), GAGguacaga(서열 번호 1906), GAGguacagc(서열 번호 1907), GAGguacagu(서열 번호 1908), GAGguacaua(서열 번호 1909), GAGguacauu(서열 번호 1910), GAGguaccag(서열 번호 1911), GAGguaccga(서열 번호 1912), GAGguaccug(서열 번호 1913), GAGguaccuu(서열 번호 1914), GAGguacuag(서열 번호 1915), GAGguacuau(서열 번호 1916), GAGguacucc(서열 번호 1917), GAGguacugc(서열 번호 1918), GAGguacugg(서열 번호 1919), GAGguacugu(서열 번호 1920), GAGguacuug(서열 번호 1921), GAGguacuuu(서열 번호 1922), GAGguagaag(서열 번호 1923), GAGguagaga(서열 번호 1924), GAGguagagg(서열 번호 1925), GAGguagagu(서열 번호 1926), GAGguagauc(서열 번호 1927), GAGguagcua(서열 번호 1928), GAGguagcug(서열 번호 1929), GAGguaggaa(서열 번호 1930), GAGguaggag(서열 번호 1931), GAGguaggca(서열 번호 1932), GAGguaggcu(서열 번호 1933), GAGguaggga(서열 번호 1934), GAGguagggc(서열 번호 1935), GAGguagggg(서열 번호 1936), GAGguaggua(서열 번호 1937), GAGguaggug(서열 번호 1938), GAGguagguu(서열 번호 1939), GAGguaguaa(서열 번호 1940), GAGguaguag(서열 번호 1941), GAGguaguau(서열 번호 1942), GAGguagucu(서열 번호 1943), GAGguagugc(서열 번호 1944), GAGguagugg(서열 번호 1945), GAGguaguua(서열 번호 1946), GAGguaguug(서열 번호 1947), GAGguauaag(서열 번호 1948), GAGguauacu(서열 번호 1949), GAGguauagc(서열 번호 1950), GAGguauaug(서열 번호 1951), GAGguauauu(서열 번호 1952), GAGguaucau(서열 번호 1953), GAGguaucug(서열 번호 1954), GAGguaucuu(서열 번호 1955), GAGguaugaa(서열 번호 1956), GAGguaugac(서열 번호 1957), GAGguaugag(서열 번호 1958), GAGguaugcc(서열 번호 1959), GAGguaugcg(서열 번호 1960), GAGguaugcu(서열 번호 1961), GAGguaugga(서열 번호 1962), GAGguauggg(서열 번호 1963), GAGguauggu(서열 번호 1964), GAGguaugua(서열 번호 1965), GAGguauguc(서열 번호 1966), GAGguaugug(서열 번호 1967), GAGguauguu(서열 번호 1968), GAGguauucc(서열 번호 1969), GAGguauuga(서열 번호 1970), GAGguauugu(서열 번호 1971), GAGguauuua(서열 번호 1972), GAGguauuuc(서열 번호 1973), GAGguauuug(서열 번호 1974), GAGguauuuu(서열 번호 1975), GAGgucaaca(서열 번호 1976), GAGgucaagg(서열 번호 1977), GAGgucaaug(서열 번호 1978), GAGgucacug(서열 번호 1979), GAGgucagaa(서열 번호 1980), GAGgucagag(서열 번호 1981), GAGgucagcu(서열 번호 1982), GAGgucagga(서열 번호 1983), GAGgucaggc(서열 번호 1984), GAGgucaggg(서열 번호 1985), GAGgucaggu(서열 번호 1986), GAGgucagua(서열 번호 1987), GAGgucauau(서열 번호 1988), GAGgucaugu(서열 번호 1989), GAGgucauuu(서열 번호 1990), GAGguccaua(서열 번호 1991), GAGguccauc(서열 번호 1992), GAGguccggg(서열 번호 1993), GAGguccggu(서열 번호 1994), GAGguccuug(서열 번호 1995), GAGgucgggg(서열 번호 1996), GAGgucucgu(서열 번호 1997), GAGgucugag(서열 번호 1998), GAGgucuggu(서열 번호 1999), GAGgucuguc(서열 번호 2000), GAGgucuguu(서열 번호 2001), GAGgucuuuu(서열 번호 2002), GAGgugaaaa(서열 번호 2003), GAGgugaaau(서열 번호 2004), GAGgugaaca(서열 번호 2005), GAGgugaagg(서열 번호 2006), GAGgugaaua(서열 번호 2007), GAGgugaauu(서열 번호 2008), GAGgugacau(서열 번호 2009), GAGgugacca(서열 번호 2010), GAGgugaccu(서열 번호 2011), GAGgugacua(서열 번호 2012), GAGgugacuu(서열 번호 2013), GAGgugagaa(서열 번호 2014), GAGgugagac(서열 번호 2015), GAGgugagag(서열 번호 2016), GAGgugagau(서열 번호 2017), GAGgugagca(서열 번호 2018), GAGgugagcc(서열 번호 2019), GAGgugagcg(서열 번호 2020), GAGgugagcu(서열 번호 2021), GAGgugagga(서열 번호 2022), GAGgugaggc(서열 번호 2023), GAGgugaggg(서열 번호 2024), GAGgugagua(서열 번호 2025), GAGgugagug(서열 번호 2026), GAGgugaguu(서열 번호 2027), GAGgugauau(서열 번호 2028), GAGgugaucc(서열 번호 2029), GAGgugaucu(서열 번호 2030), GAGgugauga(서열 번호 2031), GAGgugaugg(서열 번호 2032), GAGgugaugu(서열 번호 2033), GAGgugauuc(서열 번호 2034), GAGgugcaca(서열 번호 2035), GAGgugcaga(서열 번호 2036), GAGgugcagc(서열 번호 2037), GAGgugcagg(서열 번호 2038), GAGgugccag(서열 번호 2039), GAGgugccca(서열 번호 2040), GAGgugccuu(서열 번호 2041), GAGgugcggg(서열 번호 2042), GAGgugcgug(서열 번호 2043), GAGgugcucc(서열 번호 2044), GAGgugcugg(서열 번호 2045), GAGgugcuua(서열 번호 2046), GAGgugcuug(서열 번호 2047), GAGguggaaa(서열 번호 2048), GAGguggaau(서열 번호 2049), GAGguggacc(서열 번호 2050), GAGguggacg(서열 번호 2051), GAGguggagg(서열 번호 2052), GAGguggcug(서열 번호 2053), GAGgugggaa(서열 번호 2054), GAGgugggag(서열 번호 2055), GAGgugggau(서열 번호 2056), GAGgugggca(서열 번호 2057), GAGgugggcg(서열 번호 2058), GAGgugggcu(서열 번호 2059), GAGgugggga(서열 번호 2060),

GAGgugggggc(서열 번호 2061), GAGgugggggg(서열 번호 2062), GAGgugggua(서열 번호 2063), GAGgugggguc(서열 번호 2064), GAGgugggug(서열 번호 2065), GAGgugggguu(서열 번호 2066), GAGgugguau(서열 번호 2067), GAGgugguuc(서열 번호 2068), GAGgugucau(서열 번호 2069), GAGgugugag(서열 번호 2070), GAGgugugau(서열 번호 2071), GAGgugugca(서열 번호 2072), GAGgugugcu(서열 번호 2073), GAGgugugga(서열 번호 2074), GAGguguggg(서열 번호 2075), GAGguguggu(서열 번호 2076), GAGgugugua(서열 번호 2077), GAGgugugug(서열 번호 2078), GAGguuaaaau(서열 번호 2079), GAGguuaaga(서열 번호 2080), GAGguuaaua(서열 번호 2081), GAGguuaccg(서열 번호 2082), GAGguuagaa(서열 번호 2083), GAGguuagac(서열 번호 2084), GAGguuagag(서열 번호 2085), GAGguuaggu(서열 번호 2086), GAGguuagua(서열 번호 2087), GAGguuaguc(서열 번호 2088), GAGguuagug(서열 번호 2089), GAGguuaguu(서열 번호 2090), GAGguuaugu(서열 번호 2091), GAGguuauuc(서열 번호 2092), GAGguucaaa(서열 번호 2093), GAGguucaua(서열 번호 2094), GAGguucuga(서열 번호 2095), GAGguugaag(서열 번호 2096), GAGguugcag(서열 번호 2097), GAGguugcug(서열 번호 2098), GAGguuggaa(서열 번호 2099), GAGguuggag(서열 번호 2100), GAGguuggau(서열 번호 2101), GAGguuggua(서열 번호 2102), GAGguugguc(서열 번호 2103), GAGguugguu(서열 번호 2104), GAGguuguag(서열 번호 2105), GAGguuucug(서열 번호 2106), GAGguuugag(서열 번호 2107), GAGguuugga(서열 번호 2108), GAGguuuggg(서열 번호 2109), GAGguuugua(서열 번호 2110), GAGguuuguu(서열 번호 2111), GAGguuuuca(서열 번호 2112), GAGguuuuga(서열 번호 2113), GAGguuuugg(서열 번호 2114), GAGguuuuua(서열 번호 2115), GAGguuuuuc(서열 번호 2116), GAUguaaaau(서열 번호 2117), GAUguaagca(서열 번호 2118), GAUguaagcc(서열 번호 2119), GAUguaaggu(서열 번호 2120), GAUguaagua(서열 번호 2121), GAUguaagug(서열 번호 2122), GAUguaaguu(서열 번호 2123), GAUguacauc(서열 번호 2124), GAUguaggua(서열 번호 2125), GAUguauggc(서열 번호 2126), GAUguaugua(서열 번호 2127), GAUguauguu(서열 번호 2128), GAUgucagug(서열 번호 2129), GAUgugagag(서열 번호 2130), GAUgugagcc(서열 번호 2131), GAUgugagcu(서열 번호 2132), GAUgugagga(서열 번호 2133), GAUgugaguc(서열 번호 2134), GAUgugagug(서열 번호 2135), GAUgugaguu(서열 번호 2136), GAUgugggua(서열 번호 2137), GAUgugggug(서열 번호 2138), GAUguguguu(서열 번호 2139), GAUguuagcu(서열 번호 2140), GAUguucagu(서열 번호 2141), GAUguucgug(서열 번호 2142), GAUguuuguu(서열 번호 2143), GCAguaaagg(서열 번호 2144), GCAguaagaa(서열 번호 2145), GCAguaagga(서열 번호 2146), GCAguaagua(서열 번호 2147), GCAguaaguc(서열 번호 2148), GCAguaaguu(서열 번호 2149), GCAguagaug(서열 번호 2150), GCAguaggua(서열 번호 2151), GCAguaugug(서열 번호 2152), GCAguauguu(서열 번호 2153), GCAgucagua(서열 번호 2154), GCAgucagug(서열 번호 2155), GCAguccggu(서열 번호 2156), GCAgugacuu(서열 번호 2157), GCAgugagcc(서열 번호 2158), GCAgugagcg(서열 번호 2159), GCAgugagcu(서열 번호 2160), GCAgugagua(서열 번호 2161), GCAgugagug(서열 번호 2162), GCAgugaguu(서열 번호 2163), GCAgugggua(서열 번호 2164), GCAguuaagu(서열 번호 2165), GCAguugagu(서열 번호 2166), GCCguaaguc(서열 번호 2167), GCCgugagua(서열 번호 2168), GCGguaaagc(서열 번호 2169), GCGguaaaua(서열 번호 2170), GCGguaagcu(서열 번호 2171), GCGguaaggg(서열 번호 2172), GCGguaagug(서열 번호 2173), GCGguaauca(서열 번호 2174), GCGguacgua(서열 번호 2175), GCGguacuug(서열 번호 2176), GCGguagggu(서열 번호 2177), GCGguagugu(서열 번호 2178), GCGgugagca(서열 번호 2179), GCGgugagcu(서열 번호 2180), GCGgugaguu(서열 번호 2181), GCGguggcuc(서열 번호 2182), GCGgugugca(서열 번호 2183), GCGguguguu(서열 번호 2184), GCGguuaagu(서열 번호 2185), GCGguuugca(서열 번호 2186), GCUgcuguaa(서열 번호 2187), GCUguaaaua(서열 번호 2188), GCUguaagac(서열 번호 2189), GCUguaagag(서열 번호 2190), GCUguaagca(서열 번호 2191), GCUguaagga(서열 번호 2192), GCUguaagua(서열 번호 2193), GCUguaaguc(서열 번호 2194), GCUguaagug(서열 번호 2195), GCUguaaguu(서열 번호 2196), GCUguaggug(서열 번호 2197), GCUguauggu(서열 번호 2198), GCUgucagug(서열 번호 2199), GCUguccuug(서열 번호 2200), GCUgugagaa(서열 번호 2201), GCUgugagcc(서열 번호 2202), GCUgugagga(서열 번호 2203), GCUgugagua(서열 번호 2204), GCUgugaguc(서열 번호 2205), GCUgugagug(서열 번호 2206), GCUgugaguu(서열 번호 2207), GCUgugguu(서열 번호 2208), GGAguaagag(서열 번호 2209), GGAguaagca(서열 번호 2210), GGAguaagcc(서열 번호 2211), GGAguaagcu(서열 번호 2212), GGAguaagga(서열 번호 2213), GGAguaagug(서열 번호 2214), GGAguaaguu(서열 번호 2215), GGAguaauuu(서열 번호 2216), GGAguacugu(서열 번호 2217), GGAguaggaa(서열 번호 2218), GGAguaggua(서열 번호 2219), GGAguagguu(서열 번호 2220), GGAguaguau(서열 번호 2221), GGAguaugac(서열 번호 2222), GGAguauggu(서열 번호 2223), GGAgucaagu(서열 번호 2224), GGAgugaggg(서열 번호 2225), GGAgugagua(서열 번호 2226), GGAgugaguc(서열 번호 2227), GGAgugagug(서열 번호 2228), GGAgugaguu(서열 번호 2229), GGAgugcuuu(서열 번호 2230), GGAgugggca(서열 번호 2231), GGAgugggug(서열 번호 2232), GGAguuaagg(서열 번호 2233), GGAguugaga(서열 번호 2234), GGCguaagcc(서열 번호 2235), GGCguaggua(서열 번호 2236),

GGCguaggug(서열 번호 2237), GGCgugagcc(서열 번호 2238), GGCgugaguc(서열 번호 2239), GGGguaaaca(서열 번호 2240), GGGguaaacc(서열 번호 2241), GGGguaaacu(서열 번호 2242), GGGguaagaa(서열 번호 2243), GGGguaagag(서열 번호 2244), GGGguaagau(서열 번호 2245), GGGguaagca(서열 번호 2246), GGGguaagcc(서열 번호 2247), GGGguaagcu(서열 번호 2248), GGGguaagga(서열 번호 2249), GGGguaaggg(서열 번호 2250), GGGguaagua(서열 번호 2251), GGGguaagug(서열 번호 2252), GGGguaaguu(서열 번호 2253), GGGguagaca(서열 번호 2254), GGGguaggag(서열 번호 2255), GGGguaggcc(서열 번호 2256), GGGguagcga(서열 번호 2257), GGGguaggua(서열 번호 2258), GGGguaggug(서열 번호 2259), GGGguagguu(서열 번호 2260), GGGguagugc(서열 번호 2261), GGGguaucug(서열 번호 2262), GGGguaugac(서열 번호 2263), GGGguaugga(서열 번호 2264), GGGguaugua(서열 번호 2265), GGGguauguc(서열 번호 2266), GGGguaugug(서열 번호 2267), GGGguauguu(서열 번호 2268), GGGgucagua(서열 번호 2269), GGGguccgug(서열 번호 2270), GGGgucggag(서열 번호 2271), GGGgucugug(서열 번호 2272), GGGgugaaca(서열 번호 2273), GGGgugaaga(서열 번호 2274), GGGgugagaa(서열 번호 2275), GGGgugagau(서열 번호 2276), GGGgugagcc(서열 번호 2277), GGGgugagcg(서열 번호 2278), GGGgugagcu(서열 번호 2279), GGGgugagga(서열 번호 2280), GGGgugaggc(서열 번호 2281), GGGgugaggg(서열 번호 2282), GGGgugaguc(서열 번호 2283), GGGgugagug(서열 번호 2284), GGGgugaguu(서열 번호 2285), GGGgugcgua(서열 번호 2286), GGGguggggu(서열 번호 2287), GGGgugggua(서열 번호 2288), GGGgugggug(서열 번호 2289), GGGguggguu(서열 번호 2290), GGGgugugcg(서열 번호 2291), GGGgugugua(서열 번호 2292), GGGgugugc(서열 번호 2293), GGGgugugug(서열 번호 2294), GGGguuacag(서열 번호 2295), GGGguuggac(서열 번호 2296), GGGguuggga(서열 번호 2297), GGGguuugcc(서열 번호 2298), GGGguuugua(서열 번호 2299), GGUguaagaa(서열 번호 2300), GGUguaagau(서열 번호 2301), GGUguaagca(서열 번호 2302), GGUguaagcc(서열 번호 2303), GGUguaagcg(서열 번호 2304), GGUguaaguc(서열 번호 2305), GGUguaagug(서열 번호 2306), GGUguagguc(서열 번호 2307), GGUguaggug(서열 번호 2308), GGUguagguu(서열 번호 2309), GGUguccgua(서열 번호 2310), GGUgugagag(서열 번호 2311), GGUgugagcc(서열 번호 2312), GGUgugagcu(서열 번호 2313), GGUgugagua(서열 번호 2314), GGUgugaguc(서열 번호 2315), GGUgugcuuc(서열 번호 2316), GGUguggcug(서열 번호 2317), GGUgugguga(서열 번호 2318), GGUgugucug(서열 번호 2319), GGUguugaaa(서열 번호 2320), GGUguugcug(서열 번호 2321), GUAguaagau(서열 번호 2322), GUAguaagua(서열 번호 2323), GUAguaagug(서열 번호 2324), GUAguagcuu(서열 번호 2325), GUAguaggua(서열 번호 2326), GUAgucagua(서열 번호 2327), GUAgugagua(서열 번호 2328), GUAguggugg(서열 번호 2329), GUAguuaagu(서열 번호 2330), GUAguuucug(서열 번호 2331), GUCguaagug(서열 번호 2332), GUCgugagug(서열 번호 2333), GUCgugaguu(서열 번호 2334), GUGgcaagua(서열 번호 2335), GUGgcuugua(서열 번호 2336), GUGguaaaau(서열 번호 2337), GUGguaaaga(서열 번호 2338), GUGguaaauu(서열 번호 2339), GUGguaacau(서열 번호 2340), GUGguaacua(서열 번호 2341), GUGguaagaa(서열 번호 2342), GUGguaagac(서열 번호 2343), GUGguaagag(서열 번호 2344), GUGguaagau(서열 번호 2345), GUGguaagca(서열 번호 2346), GUGguaagcg(서열 번호 2347), GUGguaagcu(서열 번호 2348), GUGguaagga(서열 번호 2349), GUGguaaggc(서열 번호 2350), GUGguaagua(서열 번호 2351), GUGguaaguc(서열 번호 2352), GUGguaagug(서열 번호 2353), GUGguaaguu(서열 번호 2354), GUGguaauga(서열 번호 2355), GUGguaauuc(서열 번호 2356), GUGguaauuu(서열 번호 2357), GUGguacaug(서열 번호 2358), GUGguacgau(서열 번호 2359), GUGguacuau(서열 번호 2360), GUGguacuug(서열 번호 2361), GUGguagaua(서열 번호 2362), GUGguagcgc(서열 번호 2363), GUGguaggga(서열 번호 2364), GUGguagguc(서열 번호 2365), GUGguaggug(서열 번호 2366), GUGguagguu(서열 번호 2367), GUGguauaaa(서열 번호 2368), GUGguaucuc(서열 번호 2369), GUGguaugaa(서열 번호 2370), GUGguaugau(서열 번호 2371), GUGguaugca(서열 번호 2372), GUGguaugua(서열 번호 2373), GUGguauguu(서열 번호 2374), GUGguccgug(서열 번호 2375), GUGgucuggc(서열 번호 2376), GUGgugaaac(서열 번호 2377), GUGgugagaa(서열 번호 2378), GUGgugagau(서열 번호 2379), GUGgugagca(서열 번호 2380), GUGgugagcu(서열 번호 2381), GUGgugagga(서열 번호 2382), GUGgugaggc(서열 번호 2383), GUGgugagug(서열 번호 2384), GUGgugaguu(서열 번호 2385), GUGgugauua(서열 번호 2386), GUGgugauuc(서열 번호 2387), GUGgugcgau(서열 번호 2388), GUGgugcuua(서열 번호 2389), GUGgugggaa(서열 번호 2390), GUGgugggua(서열 번호 2391), GUGguggguc(서열 번호 2392), GUGguguccg(서열 번호 2393), GUGguuagca(서열 번호 2394), GUGguuaggu(서열 번호 2395), GUGguuagug(서열 번호 2396), GUGguuugca(서열 번호 2397), GUGguuugua(서열 번호 2398), GUUguaaggu(서열 번호 2399), GUUguaagua(서열 번호 2400), GUUguaaguc(서열 번호 2401), GUUguaaguu(서열 번호 2402), GUUguaccac(서열 번호 2403), GUUguagcgu(서열 번호 2404), GUUguaugug(서열 번호 2405), GUUguauguu(서열 번호 2406), GUUgucugug(서열 번호 2407), GUUgugagcu(서열 번호 2408), GUUgugagug(서열 번호 2409), GUUgugaguu(서열 번호 2410), GUUgugggua(서열 번호 2411), GUUguggguu(서열 번호 2412), UAAguaaaug(서열 번호 2413), UAAguaacua(서열 번호 2414), UAAguaagaa(서열 번

호 2415), UAAguaagag(서열 번호 2416), UAAguaagau(서열 번호 2417), UAAguaagca(서열 번호 2418), UAAguaagcu(서열 번호 2419), UAAguaagga(서열 번호 2420), UAAguaaggu(서열 번호 2421), UAAguaagua(서열 번호 2422), UAAguaaguc(서열 번호 2423), UAAguaagug(서열 번호 2424), UAAguaaguu(서열 번호 2425), UAAguaauaa(서열 번호 2426), UAAguacuag(서열 번호 2427), UAAguaguuu(서열 번호 2428), UAAguauaaa(서열 번호 2429), UAAguauaca(서열 번호 2430), UAAguaugua(서열 번호 2431), UAAguauuau(서열 번호 2432), UAAguauuuu(서열 번호 2433), UAAgucuuuu(서열 번호 2434), UAAgugagac(서열 번호 2435), UAAgugagga(서열 번호 2436), UAAgugaggg(서열 번호 2437), UAAgugagua(서열 번호 2438), UAAgugaguc(서열 번호 2439), UAAgugagug(서열 번호 2440), UAAgugaguu(서열 번호 2441), UAAgugaucc(서열 번호 2442), UAAgugauuc(서열 번호 2443), UAAgugcgug(서열 번호 2444), UAAguuaagu(서열 번호 2445), UAAguuccag(서열 번호 2446), UAAguucuuu(서열 번호 2447), UAAguuguaa(서열 번호 2448), UAAguuguau(서열 번호 2449), UAAguuuguu(서열 번호 2450), UACguaacug(서열 번호 2451), UACguaagaa(서열 번호 2452), UACguaagau(서열 번호 2453), UACguaagua(서열 번호 2454), UACguaagug(서열 번호 2455), UACguauccu(서열 번호 2456), UACgucuggc(서열 번호 2457), UACgugacca(서열 번호 2458), UAGgcaagac(서열 번호 2459), UAGgcaaguc(서열 번호 2460), UAGgcagguc(서열 번호 2461), UAGgcgugug(서열 번호 2462), UAGguaaaaa(서열 번호 2463), UAGguaaaac(서열 번호 2464), UAGguaaaag(서열 번호 2465), UAGguaaaau(서열 번호 2466), UAGguaaaca(서열 번호 2467), UAGguaaaga(서열 번호 2468), UAGguaaaua(서열 번호 2469), UAGguaaauc(서열 번호 2470), UAGguaaaug(서열 번호 2471), UAGguaaauu(서열 번호 2472), UAGguaacac(서열 번호 2473), UAGguaacag(서열 번호 2474), UAGguaacau(서열 번호 2475), UAGguaacca(서열 번호 2476), UAGguaacgg(서열 번호 2477), UAGguaacua(서열 번호 2478), UAGguaacuc(서열 번호 2479), UAGguaacug(서열 번호 2480), UAGguaacuu(서열 번호 2481), UAGguaagac(서열 번호 2482), UAGguaagag(서열 번호 2483), UAGguaagau(서열 번호 2484), UAGguaagca(서열 번호 2485), UAGguaagcc(서열 번호 2486), UAGguaagcu(서열 번호 2487), UAGguaagga(서열 번호 2488), UAGguaaggc(서열 번호 2489), UAGguaaggg(서열 번호 2490), UAGguaagua(서열 번호 2491), UAGguaaguc(서열 번호 2492), UAGguaagug(서열 번호 2493), UAGguaaguu(서열 번호 2494), UAGguaauag(서열 번호 2495), UAGguaauau(서열 번호 2496), UAGguaaucu(서열 번호 2497), UAGguaauga(서열 번호 2498), UAGguaaugg(서열 번호 2499), UAGguaaugu(서열 번호 2500), UAGguaauua(서열 번호 2501), UAGguaauuc(서열 번호 2502), UAGguaauuu(서열 번호 2503), UAGguacagc(서열 번호 2504), UAGguacagu(서열 번호 2505), UAGguacauu(서열 번호 2506), UAGguaccag(서열 번호 2507), UAGguaccua(서열 번호 2508), UAGguaccuu(서열 번호 2509), UAGguacgag(서열 번호 2510), UAGguacgua(서열 번호 2511), UAGguacguu(서열 번호 2512), UAGguacuau(서열 번호 2513), UAGguacuga(서열 번호 2514), UAGguacugg(서열 번호 2515), UAGguacuuc(서열 번호 2516), UAGguacuuu(서열 번호 2517), UAGguagcgg(서열 번호 2518), UAGguaggaa(서열 번호 2519), UAGguaggac(서열 번호 2520), UAGguaggau(서열 번호 2521), UAGguaggga(서열 번호 2522), UAGguagggg(서열 번호 2523), UAGguaggua(서열 번호 2524), UAGguagguc(서열 번호 2525), UAGguaggug(서열 번호 2526), UAGguagguu(서열 번호 2527), UAGguaguaa(서열 번호 2528), UAGguagucu(서열 번호 2529), UAGguagugg(서열 번호 2530), UAGguagugu(서열 번호 2531), UAGguaguuu(서열 번호 2532), UAGguauaaa(서열 번호 2533), UAGguauaac(서열 번호 2534), UAGguauaag(서열 번호 2535), UAGguauaau(서열 번호 2536), UAGguauaca(서열 번호 2537), UAGguauacu(서열 번호 2538), UAGguauaua(서열 번호 2539), UAGguauauc(서열 번호 2540), UAGguauauu(서열 번호 2541), UAGguaucag(서열 번호 2542), UAGguaucua(서열 번호 2543), UAGguaucuc(서열 번호 2544), UAGguaugaa(서열 번호 2545), UAGguaugag(서열 번호 2546), UAGguaugca(서열 번호 2547), UAGguaugga(서열 번호 2548), UAGguauggc(서열 번호 2549), UAGguauggu(서열 번호 2550), UAGguaugua(서열 번호 2551), UAGguauguc(서열 번호 2552), UAGguaugug(서열 번호 2553), UAGguauguu(서열 번호 2554), UAGguauuaa(서열 번호 2555), UAGguauuac(서열 번호 2556), UAGguauuau(서열 번호 2557), UAGguauuca(서열 번호 2558), UAGguauucc(서열 번호 2559), UAGguauucu(서열 번호 2560), UAGguauuga(서열 번호 2561), UAGguauuua(서열 번호 2562), UAGguauuuc(서열 번호 2563), UAGguauuuu(서열 번호 2564), UAGgucacuc(서열 번호 2565), UAGgucagcu(서열 번호 2566), UAGgucaggu(서열 번호 2567), UAGgucagua(서열 번호 2568), UAGgucagug(서열 번호 2569), UAGgucaguu(서열 번호 2570), UAGgucaucu(서열 번호 2571), UAGgucauug(서열 번호 2572), UAGguccaau(서열 번호 2573), UAGguccugu(서열 번호 2574), UAGgucucaa(서열 번호 2575), UAGgucucgc(서열 번호 2576), UAGgucuggc(서열 번호 2577), UAGgucuguc(서열 번호 2578), UAGgucugug(서열 번호 2579), UAGgugaagu(서열 번호 2580), UAGgugaaua(서열 번호 2581), UAGgugaaug(서열 번호 2582), UAGgugaauu(서열 번호 2583), UAGgugacau(서열 번호 2584), UAGgugacca(서열 번호 2585), UAGgugacua(서열 번호 2586), UAGgugagaa(서열 번호 2587), UAGgugagac(서열 번호 2588), UAGgugagag(서열 번호 2589), UAGgugagau(서열 번호 2590), UAGgugagcc(서열 번호 2591), UAGgugagcu(서열 번호 2592), UAGgugagga(서열 번호 2593),

UAGgugaggc(서열 번호 2594), UAGgugaggu(서열 번호 2595), UAGgugagua(서열 번호 2596), UAGgugaguc(서열 번호 2597), UAGgugagug(서열 번호 2598), UAGgugauca(서열 번호 2599), UAGgugauuc(서열 번호 2600), UAGgugauuu(서열 번호 2601), UAGgugcaua(서열 번호 2602), UAGgugcauc(서열 번호 2603), UAGgugccgu(서열 번호 2604), UAGgugccug(서열 번호 2605), UAGgugcgca(서열 번호 2606), UAGgugcgua(서열 번호 2607), UAGgugcgug(서열 번호 2608), UAGgugcuga(서열 번호 2609), UAGguggaua(서열 번호 2610), UAGgugggaa(서열 번호 2611), UAGgugggac(서열 번호 2612), UAGgugggag(서열 번호 2613), UAGgugggau(서열 번호 2614), UAGgugggcc(서열 번호 2615), UAGgugggcu(서열 번호 2616), UAGguggguu(서열 번호 2617), UAGguggugu(서열 번호 2618), UAGguguaaa(서열 번호 2619), UAGgugugaa(서열 번호 2620), UAGgugugag(서열 번호 2621), UAGgugugca(서열 번호 2622), UAGgugugcc(서열 번호 2623), UAGgugugcg(서열 번호 2624), UAGguguggu(서열 번호 2625), UAGgugugua(서열 번호 2626), UAGgugugug(서열 번호 2627), UAGguguugg(서열 번호 2628), UAGguuaagc(서열 번호 2629), UAGguuagac(서열 번호 2630), UAGguuagcc(서열 번호 2631), UAGguuaggc(서열 번호 2632), UAGguuagua(서열 번호 2633), UAGguuaguc(서열 번호 2634), UAGguuagug(서열 번호 2635), UAGguucccc(서열 번호 2636), UAGguucuac(서열 번호 2637), UAGguuggua(서열 번호 2638), UAGguugguu(서열 번호 2639), UAGguugucc(서열 번호 2640), UAGguuuauu(서열 번호 2641), UAGguuugcc(서열 번호 2642), UAGguuugua(서열 번호 2643), UAGguuuguc(서열 번호 2644), UAGguuugug(서열 번호 2645), UAGguuuguu(서열 번호 2646), UAGguuuuuc(서열 번호 2647), UAGguuuuug(서열 번호 2648), UAUguaagaa(서열 번호 2649), UAUguaagau(서열 번호 2650), UAUguaagca(서열 번호 2651), UAUguaagcc(서열 번호 2652), UAUguaagua(서열 번호 2653), UAUguaaguc(서열 번호 2654), UAUguaagug(서열 번호 2655), UAUguaaguu(서열 번호 2656), UAUguacgug(서열 번호 2657), UAUguacguu(서열 번호 2658), UAUguagguc(서열 번호 2659), UAUguagguu(서열 번호 2660), UAUguauccu(서열 번호 2661), UAUguaucuc(서열 번호 2662), UAUguaugua(서열 번호 2663), UAUguauguc(서열 번호 2664), UAUguaugug(서열 번호 2665), UAUguauuau(서열 번호 2666), UAUgucagaa(서열 번호 2667), UAUgucugua(서열 번호 2668), UAUgugaaua(서열 번호 2669), UAUgugacag(서열 번호 2670), UAUgugagua(서열 번호 2671), UAUgugagug(서열 번호 2672), UAUgugaguu(서열 번호 2673), UAUgugggca(서열 번호 2674), UAUgugugua(서열 번호 2675), UAUguguuua(서열 번호 2676), UAUguuuugu(서열 번호 2677), UCAgcgacau(서열 번호 2678), UCAguaaaau(서열 번호 2679), UCAguaaaua(서열 번호 2680), UCAguaacug(서열 번호 2681), UCAguaagaa(서열 번호 2682), UCAguaagag(서열 번호 2683), UCAguaagau(서열 번호 2684), UCAguaagca(서열 번호 2685), UCAguaagcc(서열 번호 2686), UCAguaagcu(서열 번호 2687), UCAguaaggg(서열 번호 2688), UCAguaagua(서열 번호 2689), UCAguaaguc(서열 번호 2690), UCAguaagug(서열 번호 2691), UCAguaaguu(서열 번호 2692), UCAguaucuu(서열 번호 2693), UCAguaugga(서열 번호 2694), UCAguauggu(서열 번호 2695), UCAgucccca(서열 번호 2696), UCAgugagca(서열 번호 2697), UCAgugagcu(서열 번호 2698), UCAgugagua(서열 번호 2699), UCAgugagug(서열 번호 2700), UCAgugaguu(서열 번호 2701), UCAgugauug(서열 번호 2702), UCAgugggug(서열 번호 2703), UCAguugagc(서열 번호 2704), UCAguugauu(서열 번호 2705), UCAguuuagu(서열 번호 2706), UCCguaagca(서열 번호 2707), UCCguaagcu(서열 번호 2708), UCCguaaguc(서열 번호 2709), UCCguaagug(서열 번호 2710), UCCguaauag(서열 번호 2711), UCCguacuua(서열 번호 2712), UCCguaugua(서열 번호 2713), UCCguauguu(서열 번호 2714), UCCgugagau(서열 번호 2715), UCCgugaguc(서열 번호 2716), UCGguaaauu(서열 번호 2717), UCGguaagag(서열 번호 2718), UCGguaagcu(서열 번호 2719), UCGguacauc(서열 번호 2720), UCGguacucc(서열 번호 2721), UCGguagacc(서열 번호 2722), UCGguagguu(서열 번호 2723), UCGguaguaa(서열 번호 2724), UCGguaugug(서열 번호 2725), UCGguauguu(서열 번호 2726), UCGguauuga(서열 번호 2727), UCGgucagua(서열 번호 2728), UCGgucuuag(서열 번호 2729), UCGgugaagu(서열 번호 2730), UCGgugagaa(서열 번호 2731), UCGgugagca(서열 번호 2732), UCGgugaggc(서열 번호 2733), UCGgugagua(서열 번호 2734), UCGgugcgcu(서열 번호 2735), UCGgugcuuu(서열 번호 2736), UCGgugguuu(서열 번호 2737), UCGguuagcu(서열 번호 2738), UCUguaaaag(서열 번호 2739), UCUguaagaa(서열 번호 2740), UCUguaagau(서열 번호 2741), UCUguaagca(서열 번호 2742), UCUguaagcu(서열 번호 2743), UCUguaagua(서열 번호 2744), UCUguaaguc(서열 번호 2745), UCUguaagug(서열 번호 2746), UCUguaaguu(서열 번호 2747), UCUguaauaa(서열 번호 2748), UCUguaauga(서열 번호 2749), UCUguaaugu(서열 번호 2750), UCUguaggua(서열 번호 2751), UCUguagguu(서열 번호 2752), UCUguauaua(서열 번호 2753), UCUguaugac(서열 번호 2754), UCUguaugua(서열 번호 2755), UCUguccucg(서열 번호 2756), UCUgugagag(서열 번호 2757), UCUgugagcu(서열 번호 2758), UCUgugagga(서열 번호 2759), UCUgugagua(서열 번호 2760), UCUgugaguc(서열 번호 2761), UCUgugagug(서열 번호 2762), UCUgugaguu(서열 번호 2763), UCUgugcgua(서열 번호 2764), UCUgugugag(서열 번호 2765), UGAguaacuu(서열 번호 2766), UGAguaagau(서열 번호 2767), UGAguaagca(서열 번호 2768), UGAguaagcu(서열 번호 2769), UGAguaaggc(서열 번호 2770), UGAguaaggu(서열 번호 2771), UGAguaagua(서열 번

호 2772), UGAguaaguc(서열 번호 2773), UGAguaagug(서열 번호 2774), UGAguaaguu(서열 번호 2775), UGAguaaucc(서열 번호 2776), UGAguaauua(서열 번호 2777), UGAguacagu(서열 번호 2778), UGAguacgua(서열 번호 2779), UGAguacguu(서열 번호 2780), UGAguacugu(서열 번호 2781), UGAguagcug(서열 번호 2782), UGAguaggua(서열 번호 2783), UGAguauaaa(서열 번호 2784), UGAguaugcu(서열 번호 2785), UGAguaugga(서열 번호 2786), UGAguaugua(서열 번호 2787), UGAguauguc(서열 번호 2788), UGAguauguu(서열 번호 2789), UGAgucagag(서열 번호 2790), UGAgucuacg(서열 번호 2791), UGAgugaaua(서열 번호 2792), UGAgugaauu(서열 번호 2793), UGAgugagaa(서열 번호 2794), UGAgugagau(서열 번호 2795), UGAgugagca(서열 번호 2796), UGAgugagcc(서열 번호 2797), UGAgugagga(서열 번호 2798), UGAgugagua(서열 번호 2799), UGAgugagug(서열 번호 2800), UGAgugaguu(서열 번호 2801), UGAgugggaa(서열 번호 2802), UGAguuaaga(서열 번호 2803), UGAguuaaug(서열 번호 2804), UGAguuacgg(서열 번호 2805), UGAguuaggu(서열 번호 2806), UGAguucuau(서열 번호 2807), UGAguugguu(서열 번호 2808), UGAguuguag(서열 번호 2809), UGAguuuauc(서열 번호 2810), UGCguaaguc(서열 번호 2811), UGCguaagug(서열 번호 2812), UGCguacggc(서열 번호 2813), UGCguacggg(서열 번호 2814), UGCguaugua(서열 번호 2815), UGGgcaaguc(서열 번호 2816), UGGgcaagug(서열 번호 2817), UGGgcacauc(서열 번호 2818), UGGgccacgu(서열 번호 2819), UGGgccccgg(서열 번호 2820), UGGguaaaau(서열 번호 2821), UGGguaaagc(서열 번호 2822), UGGguaaagg(서열 번호 2823), UGGguaaagu(서열 번호 2824), UGGguaaaua(서열 번호 2825), UGGguaaaug(서열 번호 2826), UGGguaaauu(서열 번호 2827), UGGguaacag(서열 번호 2828), UGGguaacau(서열 번호 2829), UGGguaacua(서열 번호 2830), UGGguaacuu(서열 번호 2831), UGGguaagaa(서열 번호 2832), UGGguaagac(서열 번호 2833), UGGguaagag(서열 번호 2834), UGGguaagau(서열 번호 2835), UGGguaagca(서열 번호 2836), UGGguaagcc(서열 번호 2837), UGGguaagcu(서열 번호 2838), UGGguaaggg(서열 번호 2839), UGGguaaggu(서열 번호 2840), UGGguaagua(서열 번호 2841), UGGguaaguc(서열 번호 2842), UGGguaagug(서열 번호 2843), UGGguaaguu(서열 번호 2844), UGGguaaugu(서열 번호 2845), UGGguaauua(서열 번호 2846), UGGguaauuu(서열 번호 2847), UGGguacaaa(서열 번호 2848), UGGguacagu(서열 번호 2849), UGGguacuac(서열 번호 2850), UGGguaggga(서열 번호 2851), UGGguagguc(서열 번호 2852), UGGguaggug(서열 번호 2853), UGGguagguu(서열 번호 2854), UGGguaguua(서열 번호 2855), UGGguauagu(서열 번호 2856), UGGguaugaa(서열 번호 2857), UGGguaugac(서열 번호 2858), UGGguaugag(서열 번호 2859), UGGguaugua(서열 번호 2860), UGGguauguc(서열 번호 2861), UGGguaugug(서열 번호 2862), UGGguauguu(서열 번호 2863), UGGguauuug(서열 번호 2864), UGGgucuuug(서열 번호 2865), UGGgugaccu(서열 번호 2866), UGGgugacua(서열 번호 2867), UGGgugagac(서열 번호 2868), UGGgugagag(서열 번호 2869), UGGgugagca(서열 번호 2870), UGGgugagcc(서열 번호 2871), UGGgugagga(서열 번호 2872), UGGgugaggc(서열 번호 2873), UGGgugaggg(서열 번호 2874), UGGgugagua(서열 번호 2875), UGGgugaguc(서열 번호 2876), UGGgugagug(서열 번호 2877), UGGgugaguu(서열 번호 2878), UGGgugcgug(서열 번호 2879), UGGguggagg(서열 번호 2880), UGGguggcuu(서열 번호 2881), UGGgugggggg(서열 번호 2882), UGGgugggua(서열 번호 2883), UGGguggguc(서열 번호 2884), UGGgugggug(서열 번호 2885), UGGguggguu(서열 번호 2886), UGGgugugga(서열 번호 2887), UGGguguguc(서열 번호 2888), UGGgugugug(서열 번호 2889), UGGguguguu(서열 번호 2890), UGGguguuua(서열 번호 2891), UGGguuaaug(서열 번호 2892), UGGguuaguc(서열 번호 2893), UGGguuagug(서열 번호 2894), UGGguuaguu(서열 번호 2895), UGGguucaag(서열 번호 2896), UGGguucgua(서열 번호 2897), UGGguuggug(서열 번호 2898), UGGguuuaag(서열 번호 2899), UGGguuugua(서열 번호 2900), UGUgcaagua(서열 번호 2901), UGUguaaaua(서열 번호 2902), UGUguaagaa(서열 번호 2903), UGUguaagac(서열 번호 2904), UGUguaagag(서열 번호 2905), UGUguaaggu(서열 번호 2906), UGUguaagua(서열 번호 2907), UGUguaaguc(서열 번호 2908), UGUguaaguu(서열 번호 2909), UGUguacuuc(서열 번호 2910), UGUguaggcg(서열 번호 2911), UGUguaggua(서열 번호 2912), UGUguaguua(서열 번호 2913), UGUguaugug(서열 번호 2914), UGUgucagua(서열 번호 2915), UGUgucugua(서열 번호 2916), UGUgucuguc(서열 번호 2917), UGUgugaccc(서열 번호 2918), UGUgugagau(서열 번호 2919), UGUgugagca(서열 번호 2920), UGUgugagcc(서열 번호 2921), UGUgugagua(서열 번호 2922), UGUgugaguc(서열 번호 2923), UGUgugagug(서열 번호 2924), UGUgugcgug(서열 번호 2925), UGUgugggug(서열 번호 2926), UGUguggguu(서열 번호 2927), UGUgugugag(서열 번호 2928), UGUguguucu(서열 번호 2929), UGUguuuaga(서열 번호 2930), UUAguaaaua(서열 번호 2931), UUAguaagaa(서열 번호 2932), UUAguaagua(서열 번호 2933), UUAguaagug(서열 번호 2934), UUAguaaguu(서열 번호 2935), UUAguaggug(서열 번호 2936), UUAgugagca(서열 번호 2937), UUAgugaguu(서열 번호 2938), UUAguuaagu(서열 번호 2939), UUCguaaguc(서열 번호 2940), UUCguaaguu(서열 번호 2941), UUCguaauua(서열 번호 2942), UUCgugagua(서열 번호 2943), UUCgugaguu(서열 번호 2944), UUGgcaagug(서열 번호 2945), UUGgccgagu(서열 번호 2946), UUGguaaaaa(서열 번호 2947), UUGguaaaau(서열 번호 2948), UUGguaaaga(서열 번

호 2949), UUGguaaagg(서열 번호 2950), UUGguaaagu(서열 번호 2951), UUGguaaauc(서열 번호 2952), UUGguaaaug(서열 번호 2953), UUGguaaauu(서열 번호 2954), UUGguaacug(서열 번호 2955), UUGguaacuu(서열 번호 2956), UUGguaagaa(서열 번호 2957), UUGguaagag(서열 번호 2958), UUGguaagcu(서열 번호 2959), UUGguaagga(서열 번호 2960), UUGguaaggg(서열 번호 2961), UUGguaagua(서열 번호 2962), UUGguaagug(서열 번호 2963), UUGguaaguu(서열 번호 2964), UUGguaauac(서열 번호 2965), UUGguaauca(서열 번호 2966), UUGguaaugc(서열 번호 2967), UUGguaaugu(서열 번호 2968), UUGguaauug(서열 번호 2969), UUGguaauuu(서열 번호 2970), UUGguacaua(서열 번호 2971), UUGguacgug(서열 번호 2972), UUGguagagg(서열 번호 2973), UUGguaggac(서열 번호 2974), UUGguaggcg(서열 번호 2975), UUGguaggcu(서열 번호 2976), UUGguaggga(서열 번호 2977), UUGguaggua(서열 번호 2978), UUGguagguc(서열 번호 2979), UUGguaggug(서열 번호 2980), UUGguauaaa(서열 번호 2981), UUGguauaca(서열 번호 2982), UUGguauauu(서열 번호 2983), UUGguaucua(서열 번호 2984), UUGguaucuc(서열 번호 2985), UUGguaugca(서열 번호 2986), UUGguaugua(서열 번호 2987), UUGguaugug(서열 번호 2988), UUGguauguu(서열 번호 2989), UUGguauugu(서열 번호 2990), UUGguauuua(서열 번호 2991), UUGguauuuu(서열 번호 2992), UUGgucagaa(서열 번호 2993), UUGgucagua(서열 번호 2994), UUGgucucug(서열 번호 2995), UUGgucugca(서열 번호 2996), UUGgugaaaa(서열 번호 2997), UUGgugacug(서열 번호 2998), UUGgugagac(서열 번호 2999), UUGgugagau(서열 번호 3000), UUGgugagca(서열 번호 3001), UUGgugagga(서열 번호 3002), UUGgugaggg(서열 번호 3003), UUGgugagua(서열 번호 3004), UUGgugaguc(서열 번호 3005), UUGgugagug(서열 번호 3006), UUGgugaguu(서열 번호 3007), UUGgugaugg(서열 번호 3008), UUGgugauua(서열 번호 3009), UUGgugauug(서열 번호 3010), UUGgugcaca(서열 번호 3011), UUGgugggaa(서열 번호 3012), UUGguggggc(서열 번호 3013), UUGgugggua(서열 번호 3014), UUGguggguc(서열 번호 3015), UUGgugggug(서열 번호 3016), UUGguggguu(서열 번호 3017), UUGguguggu(서열 번호 3018), UUGguguguc(서열 번호 3019), UUGgugugug(서열 번호 3020), UUGguguguu(서열 번호 3021), UUGguuaagu(서열 번호 3022), UUGguuagca(서열 번호 3023), UUGguuagug(서열 번호 3024), UUGguuaguu(서열 번호 3025), UUGguuggga(서열 번호 3026), UUGguugguu(서열 번호 3027), UUGguuugua(서열 번호 3028), UUGguuuguc(서열 번호 3029), UUUgcaagug(서열 번호 3030), UUUguaaaua(서열 번호 3031), UUUguaaaug(서열 번호 3032), UUUguaagaa(서열 번호 3033), UUUguaagac(서열 번호 3034), UUUguaagag(서열 번호 3035), UUUguaagca(서열 번호 3036), UUUguaaggu(서열 번호 3037), UUUguaagua(서열 번호 3038), UUUguaaguc(서열 번호 3039), UUUguaagug(서열 번호 3040), UUUguaaguu(서열 번호 3041), UUUguaauuu(서열 번호 3042), UUUguacagg(서열 번호 3043), UUUguacgug(서열 번호 3044), UUUguacuag(서열 번호 3045), UUUguacugu(서열 번호 3046), UUUguagguu(서열 번호 3047), UUUguauccu(서열 번호 3048), UUUguauguu(서열 번호 3049), UUUgugagca(서열 번호 3050), UUUgugagug(서열 번호 3051), UUUgugcguc(서열 번호 3052), UUUguguguc(서열 번호 3053), 및 uGGguaccug(서열 번호 3054).

[0303] 추가의 예시적인 유전자 서열 및 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 다음을 포함한다. AAGgcaagau(서열 번호 96), AUGguaugug(서열 번호 937), GGGgugaggc(서열 번호 2281), CAGguaggug(서열 번호 1222), AAGgucagua(서열 번호 293), AAGguuagag(서열 번호 3055), AUGgcacuua(서열 번호 3056), UAAguaaguc(서열 번호 2423), UGGgugagcu(서열 번호 3057), CGAgcugggc(서열 번호 3058), AAAgcacccc(서열 번호 3059), UAGgugggggg(서열 번호 3060), AGAguaacgu(서열 번호 3061), UCGgugaugu(서열 번호 3062), AAUgucaguu(서열 번호 516), AGGgucugag(서열 번호 3063), GAGgugacug(서열 번호 3064), AUGguagguu(서열 번호 3065), GAGgucuguc(서열 번호 2000), CAGguaugug(서열 번호 1260), CAAguacugc(서열 번호 3066), CACgugcgua(서열 번호 3067), CCGgugagcu(서열 번호 3068), CAGguacuuc(서열 번호 3069), CAGgcgagag(서열 번호 1115), GAAgcaagua(서열 번호 3070), AGGgugagca(서열 번호 789), CAGgcaaguc(서열 번호 3071), AAGgugaggc(서열 번호 344), CAGguaagua(서열 번호 1147), CCAguugggu(서열 번호 3072), AAGguguggg(서열 번호 3073), CAGguuggag(서열 번호 1484), CCGguaugaa(서열 번호 3074), UGGguaaugu(서열 번호 2845), CAGgugaggu(서열 번호 1344), AGAguaauag(서열 번호 3075), CAGguaugag(서열 번호 1249), AUGguaaguu(서열 번호 901), UUGgugggguc(서열 번호 3015), UUUguaagca(서열 번호 3036), CUCguaugcc(서열 번호 3076), UAGguaagag(서열 번호 2483), UAGgcaaguu(서열 번호 3077), GGAguuaagu(서열 번호 3078), GAGguaugcc(서열 번호 1959), AAGguguggu(서열 번호 402), CAGgugggug(서열 번호 1415), UUAguaagua(서열 번호 2933), AAGguuggcu(서열 번호 3079), UGAguaugug(서열 번호 3080), CCAgccuucc(서열 번호 3081), CCUguacgug(서열 번호 3082), CCUguaggua(서열 번호 1601), CAGguacgcu(서열 번호 3083), GAGguucuuc(서열 번호 3084), AAGguugccu(서열 번호 3085), CGUguucacu(서열 번호 3086), CGGgugggga(서열 번호 3087), UAGgugggau(서열 번호 2614), CGGguaagga(서열 번호 3088), AAGguacuau(서열 번호 195), GGGguaagcu(서열 번호 2248), ACGguagagc(서열 번호 3089), CAGgugaaga(서열 번호

1318), GCGguaagag(서열 번호 3090), CAGguguugu(서열 번호 3091), GAAguuugug(서열 번호 3092), AUGgugagca (서열 번호 955), CGGguucgug(서열 번호 3093), AUUguccggc(서열 번호 3094), GAUgugugug(서열 번호 3095), AUGgucuguu(서열 번호 3096), AAGguaggau(서열 번호 219), CCGguaagau(서열 번호 1575), AAGguaaaga(서열 번호 126), GGGgugaguu(서열 번호 2285), AGGguuggug(서열 번호 808), GGAgugagug(서열 번호 2228), AGUguaagga(서열 번호 3097), UAGguaacug(서열 번호 2480), AAGgugaaga(서열 번호 3098), UGGguaagug(서열 번호 2843), CAGguaagag(서열 번호 1140), UAGgugagcg(서열 번호 3099), GAGguaaaaa(서열 번호 1865), GCCguaaguu(서열 번호 3100), AAGguuuugu(서열 번호 473), CAGgugagga(서열 번호 1341), ACAgcccaug(서열 번호 3101), GCGgugagcc(서열 번호 3102), CAGguaugca(서열 번호 1251), AUGguaccua(서열 번호 3103), CAAguaugua(서열 번호 1050), AUGgugggugc(서열 번호 3104), UAAguggcag(서열 번호 3105), UAGguauagu(서열 번호 3106), CUGguauuua(서열 번호 3107), AGGguaaacg(서열 번호 3108), AUAguaagug(서열 번호 850), UUGguacuga(서열 번호 3109), GGUguaagcc(서열 번호 2303), GAGguggaua(서열 번호 3110), GAUguaagaa(서열 번호 3111), ACGgucaguu (서열 번호 3112), UAAguaaaca(서열 번호 3113), AAGguaucug(서열 번호 251), AGGguauuug(서열 번호 3114), AAGgugaaug(서열 번호 328), CUGgugaauu(서열 번호 1749), CAGguuuuuu(서열 번호 1514), CAUguaugug(서열 번호 1534), UUGguagagg(서열 번호 2973), AAGguaugcc(서열 번호 258), CAGgugccac(서열 번호 3115), UCGguauuga(서열 번호 2727), AAGguuugug(서열 번호 468), AAUguacagg(서열 번호 3116), CAUguggguu(서열 번호 1545), CAUgugaguu(서열 번호 1542), UUGguaaugu(서열 번호 2968), AGUguaggug(서열 번호 3117), GAGguaacuc(서열 번호 3118), GAGguggcgc(서열 번호 3119), CUGguaauug(서열 번호 3120), GAGguuugcu(서열 번호 3121), UGUguacgug(서열 번호 3122), UAGguaaaga(서열 번호 2468), CUAguaggca(서열 번호 3123), UCUgugaguc(서열 번호 2761), UCUguaaggc(서열 번호 3124), CAGguuugug(서열 번호 1509), GAGguagggc(서열 번호 1935), AAGguaacca(서열 번호 3125), ACUgugaguu(서열 번호 646), UAGguaauag(서열 번호 2495), AAAguaagcu(서열 번호 17), AUGgugagug(서열 번호 963), UAGguuugug(서열 번호 2645), AACguaggac(서열 번호 3126), GUAgcaggua(서열 번호 3127), GAGgucagac(서열 번호 3128), AGGguaugaa(서열 번호 3129), GAGguuagug(서열 번호 2089), CAGgcacgug(서열 번호 3130), GGGgcaagac(서열 번호 3131), CAGguguguc(서열 번호 1441), CAGguauuga(서열 번호 1265), CAGguauguc(서열 번호 1259), AAGgcaaggu(서열 번호 3132), UUGgugagaa(서열 번호 3133), AAGguaaaau(서열 번호 122), GGGguaagua(서열 번호 2251), AAGguaucuu(서열 번호 252), GACgugaguc(서열 번호 3134), UAUguaugcu(서열 번호 3135), AAGguacugu(서열 번호 199), CAGgugaacu(서열 번호 3136), CACguaaaug(서열 번호 3137), AAGgugugau(서열 번호 3138), GAAguauuug(서열 번호 3139), AAGgucugug(서열 번호 3140), AAGguggagg(서열 번호 3141), AAGguauaug(서열 번호 244), CAGguucuua(서열 번호 1477), AGGguaacca(서열 번호 730), CAGgugucac(서열 번호 1423), AAAguucugu(서열 번호 3142), UUGgugaguu(서열 번호 3007), CAAgugaguc(서열 번호 1067), UAGguagguc(서열 번호 2525), GCGgugagcu(서열 번호 2180), AUUgugagga(서열 번호 3143), CAGgugcaca(서열 번호 1361), CAGguuggaa(서열 번호 3144), CUGgucacuu(서열 번호 3145), GGAguaagug(서열 번호 2214), GAGgugggcu(서열 번호 2059), AAGguacuug(서열 번호 201), AGGguaggau(서열 번호 3146), AAUguguguu(서열 번호 3147), ACAguuaagu(서열 번호 568), GAGgugugug(서열 번호 2078), AAGgcgggcu(서열 번호 3148), AUAgcaagua(서열 번호 3149), AAGguuguua(서열 번호 454), CAAgcaaggc(서열 번호 3150), GUGguaauua(서열 번호 3151), UCUguucagu(서열 번호 3152), AGGguaggcc(서열 번호 754), AAGguaucau(서열 번호 3153), UAGguaccuu(서열 번호 2509), AAGguaugac(서열 번호 254), GGAguaggua(서열 번호 2219), UAAguuggca(서열 번호 3154), AGUgugaggc(서열 번호 3155), GAGguuugug(서열 번호 3156), UGGgucugcu(서열 번호 3157), CAGgugaucc (서열 번호 1350), CAGgucagug(서열 번호 1283), AAGguaaggg(서열 번호 151), CAGgugcagu(서열 번호 3158), GAGguggguc(서열 번호 2064), GCUgugagug(서열 번호 2206), AAGguggagu(서열 번호 3159), GGGgucaguu(서열 번호 3160), AGCguaagug(서열 번호 719), AGAguaugaa(서열 번호 691), GGGguagggu(서열 번호 3161), AAGgccagca (서열 번호 3162), CGAguaugcc(서열 번호 3163), GUGgugagcg(서열 번호 3164), AAUguaaauu(서열 번호 481), CAGgugcgca(서열 번호 1375), GGUguaugaa(서열 번호 3165), CUUgugaguu(서열 번호 1804), AAGguaucuc(서열 번호 250), AGAguaagga(서열 번호 665), UAGguaagac(서열 번호 2482), GAGgugagug(서열 번호 2026), CAGguguguu (서열 번호 1443), UUGgugagua(서열 번호 3004), AGGgcgaguu(서열 번호 3166), CAGguuuugc(서열 번호 3167), UUUgugaguu(서열 번호 3168), AGGguaagca(서열 번호 736), GAGguccucu(서열 번호 3169), CCAgcaggua(서열 번호 3170), GAGguucgcg(서열 번호 3171), CAGgugaucu(서열 번호 1351), ACUguaagua(서열 번호 625), AAGguaaauc(서열 번호 131), CAGgcaaaua(서열 번호 3172), GUGguaagca(서열 번호 2346), CAGguuaaau(서열 번호 3173), UUGguaauaa(서열 번호 3174), UAUguaggua(서열 번호 3175), CAGguaguau(서열 번호 1225), AAGgugugcc(서열 번호 3176), UGGguaagag(서열 번호 2834), CAGgcaagca(서열 번호 3177), UUGguaaggg(서열 번호 2961), AAGgcaggug(서열 번호 109), ACGguaaaug(서열 번호 3178), GCUgugagca(서열 번호 3179), AUGguacaca(서열 번호 3180), GUAguguguu(서열 번호 3181), ACUguaagag(서열 번호 3182), CCCgcagguc(서열 번호 3183), GAGgugagcc

(서열 번호 2019), GAGgugcugu(서열 번호 3184), UAAguaugcu(서열 번호 3185), GAGgccaucu(서열 번호 3186), UCAgugagug(서열 번호 2700), CAGgugcuac(서열 번호 3187), AAUgugggug(서열 번호 533), GAGgugugaa(서열 번호 3188), CUGguagguc(서열 번호 1730), GUGgcgcgcg(서열 번호 3189), CAGgugcaaa(서열 번호 1359), UAAguggagg(서열 번호 3190), CAUgugggua(서열 번호 3191), GAGguagggu(서열 번호 3192), AAAgugaguu(서열 번호 61), AGGguucuag(서열 번호 3193), UGUgugagcu(서열 번호 3194), AGGgugaauc(서열 번호 3195), CAGgucaggg(서열 번호 3196), AAGgucccug(서열 번호 3197), CUGguagagu(서열 번호 3198), UAGgucaguu(서열 번호 2570), AAAguaaggg(서열 번호 19), CAAguaugug(서열 번호 1052), CAGgugcuuu(서열 번호 3199), AAGguaauuc(서열 번호 169), GGGgugcacg(서열 번호 3200), ACUgugcuac(서열 번호 3201), CAGguaccua(서열 번호 3202), CAGguagcuu(서열 번호 1211), UGGgugaggc(서열 번호 2873), CUGguacauu(서열 번호 1718), AGGguaaucu(서열 번호 3203), CAGguacaag(서열 번호 1161), CAGguaauuc(서열 번호 1157), AGGgcacuug(서열 번호 3204), UAGgugagaa(서열 번호 2587), GAGguaaugc(서열 번호 3205), CCAgugaguu(서열 번호 3206), AAAguaugug(서열 번호 44), CUGgugaauc(서열 번호 3207), UAUguaugua(서열 번호 2663), CCUgcaggug(서열 번호 3208), CAGguaucug(서열 번호 1245), GAGgugaggu(서열 번호 3209), CUGguaaaac(서열 번호 3210), UGUgugugcu(서열 번호 3211), CAGguuaagu(서열 번호 3212), CAGguaaucc(서열 번호 1152), UAGguauuug(서열 번호 3213), UGGguagguc(서열 번호 2852), CAGguaacag(서열 번호 1129), AGCgugcgug(서열 번호 3214), AAGgucagga(서열 번호 289), GGUgugagcc(서열 번호 2312), CUGguaagua(서열 번호 1707), GGGgugggca(서열 번호 3215), AAGgugggaa(서열 번호 376), CAGgugagug(서열 번호 1347), CUGguuguua(서열 번호 3216), CAGguaauag(서열 번호 3217), UAGgugaguu(서열 번호 3218), AGAguaaguu(서열 번호 671), UAGguaaucc(서열 번호 3219), CCGgugacug(서열 번호 3220), GUCgugauua(서열 번호 3221), CUUguaagug(서열 번호 1794), UAGguaguca(서열 번호 3222), CUGguaaguc(서열 번호 3223), AGGgugagcg(서열 번호 3224), CAGguaugga(서열 번호 1255), AUUgugacca(서열 번호 3225), GUUgugggua(서열 번호 2411), AAGguacaag(서열 번호 173), CUAgcaagug(서열 번호 3226), CUGgugagau(서열 번호 3227), CAGgugggca(서열 번호 1406), AUGgcucgag(서열 번호 3228), CUGguacguu(서열 번호 1720), UUGgugugua(서열 번호 3229), GAGgugucug(서열 번호 3230), GAGgugggac(서열 번호 3231), GGGgugggag(서열 번호 3232), GCAgcgugag(서열 번호 3233), GAGguaaaga(서열 번호 1870), GAGguaugua(서열 번호 1965), AAGgugagac(서열 번호 336), AAGguacaau(서열 번호 174), CUGguaugag(서열 번호 3234), AACguaaaau(서열 번호 3235), GUGguaggga(서열 번호 2364), CUGguaugug(서열 번호 1737), CUUguaagca(서열 번호 3236), AAGguagggа(서열 번호 223), AUUguaagcc(서열 번호 3237), AUGguaagcu(서열 번호 895), CAGgugaauu(서열 번호 1322), UAGgugaaua(서열 번호 2581), CAAguaugga(서열 번호 3238), AUGguauggc(서열 번호 936), GAGgucaugc(서열 번호 3239), CAGguacccu(서열 번호 1174), ACAgugagac(서열 번호 3240), CAGgucugau(서열 번호 3241), GAAguugggu(서열 번호 3242), CUGgugcgug(서열 번호 1767), CAGguacgag(서열 번호 1180), ACAgugagcc(서열 번호 556), AAGguaagua(서열 번호 153), GGAguaaggc(서열 번호 3243), GAGgugugua(서열 번호 2077), AAGgucauuu(서열 번호 3244), CAGguagucu(서열 번호 3245), AUGguaucug(서열 번호 3246), AAGguaaacu(서열 번호 125), GAGguaggug(서열 번호 1938), CUGguaagca(서열 번호 1700), AGGguaagag(서열 번호 734), AAAguaaagc(서열 번호 3247), CAGguuugag(서열 번호 1502), GAGgcgggua(서열 번호 3248), CGAguacgau(서열 번호 3249), CAGguuguug(서열 번호 1495), AAAguauggg(서열 번호 3250), UAGgcugguc(서열 번호 3251), AAGguaagga(서열 번호 149), AAGguuuccu(서열 번호 458), UUGguaaaac(서열 번호 3252), GAGguaagua(서열 번호 1893), CAGguucaag(서열 번호 1465), UGGguuaugu(서열 번호 3253), GAGgugaguu(서열 번호 2027), ACGgugaaac(서열 번호 598), GAUguaacca(서열 번호 3254), AAGgugcggg(서열 번호 3255), CCGguacgug(서열 번호 3256), GAUgugagaa(서열 번호 3257), GUGgcgguga(서열 번호 3258), CAGguauuag(서열 번호 3259), GAGguuggga(서열 번호 3260), AAGgcuagua(서열 번호 3261), AAGgugggcg(서열 번호 381), CAGgcaggga(서열 번호 3262), AAUguuaguu(서열 번호 3263), GAGguaaagg(서열 번호 3264), CAGgugugcu(서열 번호 1437), CUGguaugau(서열 번호 1733), AUGguuaguc(서열 번호 978), CUGgugagaa(서열 번호 1751), CAGgccggcg(서열 번호 3265), CAGgugacug(서열 번호 1332), AAAguaaggu(서열 번호 20), UAAguacuug(서열 번호 3266), AAGguaaagc(서열 번호 127), UCGguagggg(서열 번호 3267), CAGguaggaa(서열 번호 1212), AGUguaagca(서열 번호 817), CCCgugagau(서열 번호 3268), GUGguuguuu(서열 번호 3269), CAGguuugcc(서열 번호 1504), AGGguauggg(서열 번호 766), UAAguaagug(서열 번호 2424), GAGguaagac(서열 번호 3270), GAUguagguc(서열 번호 3271), CAAguaggug(서열 번호 1043), AUAguaaaua(서열 번호 845), GAGguugggg(서열 번호 3272), GAGgcgagua(서열 번호 3273), CAGguagugu(서열 번호 1229), GUGguaggug(서열 번호 2366), CAAgugagug(서열 번호 1068), AAGgugacaa(서열 번호 330), CCAgcguaau(서열 번호 3274), ACGgugaggu(서열 번호 3275), GGGguauauu(서열 번호 3276), CAGgugagua(서열 번호 1345), AAGgugcgug(서열 번호 364), UAUguaaauu(서열 번호 3277), CAGgucagua(서열 번호 1281), ACGguacuua(서열 번호 3278), GAGgucagca(서열 번호 3279), UAAguaugua(서열 번호 2431), GGGgucagac(서열 번호 3280), AAUgugugag(서열 번호 3281), UCCgucagua(서열 번호 3282), CAGgugcuuc(서열 번

호 1391), CCAguuagug(서열 번호 3283), CCGgugggcg(서열 번호 1590), AGGgugcaug(서열 번호 3284), GGGguaggau(서열 번호 3285), UAGgugggcc(서열 번호 2615), GAGguguucg(서열 번호 3286), UUGgcaagaa(서열 번호 3287), UCCguaagua(서열 번호 3288), CAGguguaag(서열 번호 3289), CUCgugagua(서열 번호 1680), GAGguguuuu(서열 번호 3290), GAGgugagca(서열 번호 2018), GAGguaaagu(서열 번호 1872), AAGguacguu(서열 번호 193), CAGguccagu(서열 번호 1291), AUGgugaaac(서열 번호 947), GUAgugagcu(서열 번호 3291), CAGgugaaaa(서열 번호 3292), AGGguacagg(서열 번호 3293), AAGguaacgc(서열 번호 3294), AAGguauacc(서열 번호 3295), CCUgugagau(서열 번호 3296), GGGguacgug(서열 번호 3297), GAGguauggu(서열 번호 1964), UAGguauuau(서열 번호 2557), GAAguaggag(서열 번호 3298), UCGguaaggg(서열 번호 3299), CCGguaagcg(서열 번호 3300), GAAguaauua(서열 번호 1823), CAGgugaguc(서열 번호 1346), AAGgucaaga(서열 번호 279), AUGguaaguc(서열 번호 899), CAGgugagcu(서열 번호 1340), CCAguuuuug(서열 번호 3301), CAGgugggag(서열 번호 1404), AAGguauuau(서열 번호 270), AAGguaaaua(서열 번호 130), AAGgugcugu(서열 번호 3302), AAAguacacc(서열 번호 3303), CUGguucgug(서열 번호 1783), UCAguaaguc(서열 번호 2690), GAAguacgug(서열 번호 3304), CAGgugacaa(서열 번호 1323), UGGguaagaa(서열 번호 2832), UGUguagggg(서열 번호 3305), GAGguaggca(서열 번호 1932), UUGgugaggc(서열 번호 3306), AUGgugugua(서열 번호 974), CAGguccucc(서열 번호 3307), UUGguaaaug(서열 번호 2953), GCUgugaguu(서열 번호 2207), AUGgucugua(서열 번호 3308), CAUgcaggug(서열 번호 3309), CUGguacacc(서열 번호 3310), CAGguccuua(서열 번호 3311), CAAguaaucu(서열 번호 1031), AUGgcagccu(서열 번호 3312), AAGgucagaa(서열 번호 282), AACgugaggc(서열 번호 3313), CAGgcacgca(서열 번호 1106), ACGguccagg(서열 번호 3314), UCUguacaua(서열 번호 3315), GAGgugauua(서열 번호 3316), ACGguaaaua(서열 번호 3317), AUGguaacug(서열 번호 3318), CAGgcgcguu(서열 번호 3319), CAGguauaga(서열 번호 1235), AAGguuuguu(서열 번호 3320), CAGguaugaa(서열 번호 1247), UAGguuggua(서열 번호 2638), CUGgugagac(서열 번호 1752), CAGguuagga(서열 번호 3321), AUGgugacug(서열 번호 3322), UUGguauccc(서열 번호 3323), CUUguaggac(서열 번호 3324), AAAguguguu(서열 번호 69), CAGguuucuu(서열 번호 1500), GGGguauggc(서열 번호 3325), GGGguaggac(서열 번호 3326), ACUguaaguc(서열 번호 626), AUCguaagcu(서열 번호 3327), UAGguucccc(서열 번호 2636), GGUgugagca(서열 번호 3328), CUGguuggua(서열 번호 3329), GGGguuaggg(서열 번호 3330), UGAguaagaa(서열 번호 3331), GAGguauucc(서열 번호 1969), UGGguuaguc(서열 번호 2893), CAGgcucgug(서열 번호 3332), UAGguagagu(서열 번호 3333), UAGgugcccu(서열 번호 3334), AAAgugagua(서열 번호 58), GAGguucaua(서열 번호 2094), UUGguaagag(서열 번호 2958), ACCgugugua(서열 번호 3335), UAUguaguau(서열 번호 3336), UGGguaauag(서열 번호 3337), CAGgucugaa(서열 번호 3338), AAAguauaaa(서열 번호 3339), GUGgugaguc(서열 번호 3340), AGUgugauua(서열 번호 3341), UUGgugugug(서열 번호 3020), CAGgugaugg(서열 번호 1353), GCUgugagua(서열 번호 2204), CAGguacaug(서열 번호 1169), AAGguacagu(서열 번호 178), GAAguuguag(서열 번호 3342), CAGgugauua(서열 번호 1355), UAGgugaauu(서열 번호 2583), GGUguuaaua(서열 번호 3343), CAGguauuua(서열 번호 1268), CAAguacucg(서열 번호 3344), CAAguaagaa(서열 번호 1022), AAGguaccuu(서열 번호 188), ACGgugaggg(서열 번호 3345), UGAgcaggca(서열 번호 3346), GGGgugaccg(서열 번호 3347), GAGguaaaug(서열 번호 1875), CGGguuugug(서열 번호 3348), AAGgugagcg(서열 번호 341), GUGguaugga(서열 번호 3349), CUGguaagga(서열 번호 1703), GAGguaccag(서열 번호 1911), CCGgugagug(서열 번호 1587), AAGguuagaa(서열 번호 416), GAGguacuug(서열 번호 1921), AGAguaaaac(서열 번호 651), UCUgugagua(서열 번호 2760), AAGgcgggaa(서열 번호 3350), CAGguaugcg(서열 번호 1253), AGGguaaaac(서열 번호 3351), AAGgugacug(서열 번호 333), AGGguauguu(서열 번호 3352), AAGguaugua(서열 번호 263), CAGgucucuc(서열 번호 1302), CAGgcaugua(서열 번호 3353), CUGguaggua(서열 번호 1729), AAGgucaugc(서열 번호 3354), CAGguacaca(서열 번호 1163), GAUguacguu(서열 번호 3355), ACAguacgug(서열 번호 3356), ACGguaccca(서열 번호 3357), CAGguagugc(서열 번호 3358), ACAguaagag(서열 번호 3359), GGUgcacacc(서열 번호 3360), GAGguguaac(서열 번호 3361), AAGgugugua(서열 번호 403), UAGguacuua(서열 번호 3362), GCGguacugc(서열 번호 3363), UGGguaaguc(서열 번호 2842), CAUguaggua(서열 번호 1529), CAGguaggau(서열 번호 3364), CAGgucuggc(서열 번호 3365), GUGguuuuaa(서열 번호 3366), CAGgugggaa(서열 번호 1402), UGGgugagua(서열 번호 2875), CGAgugagcc(서열 번호 3367), AAGguauggc(서열 번호 261), AGUguuguca(서열 번호 3368), CAGgugauuu(서열 번호 1358), UAGguaucuc(서열 번호 2544), UAAguauguu(서열 번호 3369), AAGguugagc(서열 번호 3370), AGAguaaaga(서열 번호 653), GGUguaagua(서열 번호 3371), GGGgugagcu(서열 번호 2279), CAGguauaau(서열 번호 3372), GAGguacaaa(서열 번호 1904), AUGguaccaa(서열 번호 3373), UAGguagggg(서열 번호 2523), UGAgucagaa(서열 번호 3374), AAGgcaauua(서열 번호 3375), UUGguaagau(서열 번호 3376), CAGguacaga(서열 번호 1165), AGAguuagag(서열 번호 3377), CAGgugcguc(서열 번호 1381), GAGguauuac(서열 번호 3378), ACGguacaga(서열 번호 3379), CAGgucuucc(서열 번호 1313), AAGguaaggu(서열 번호 152), GAGguaauuu(서열 번호 1903), AGUguaggcu(서열 번호 3380), AAAguaagcg(서열 번호 3381), CCUguaagcc(서열 번

호 3382), AGGgugauuu(서열 번호 3383), UGUguaugaa(서열 번호 3384), CUGguacaca(서열 번호 3385), AGGguagaga(서열 번호 3386), AUAguaagca(서열 번호 848), AGAguaugua(서열 번호 3387), UUGgucagca(서열 번호 3388), CAGgcaaguu(서열 번호 1105), AAGguauaua(서열 번호 242), AAGgucugga(서열 번호 314), CAGguacgca(서열 번호 1181), AGGgugcggg(서열 번호 3389), AUGguaagug(서열 번호 900), AAAgugauga(서열 번호 3390), UGCgugagua(서열 번호 3391), AGAguaggga(서열 번호 684), UGUguaggua(서열 번호 2912), UAGguaggau(서열 번호 2521), UAAgugagug(서열 번호 2440), GCUguaagua(서열 번호 2193), GAAguaagaa(서열 번호 1814), UCGgugaggc(서열 번호 2733), UAGguauuuu(서열 번호 2564), AAGguacaca(서열 번호 3392), AAGguaggua(서열 번호 227), UGGguagguu(서열 번호 2854), ACAgcaagua(서열 번호 541), GAGguaggag(서열 번호 1931), UGGgugaguu(서열 번호 2878), GCGgugagau(서열 번호 3393), CCUguagguu(서열 번호 3394), CAGgugugua(서열 번호 1440), CUGguaagcc(서열 번호 1701), AAGgugauuc(서열 번호 3395), CAGguagcua(서열 번호 1208), GUUguaagug(서열 번호 3396), AUGguaagca(서열 번호 893), AUAguaggga(서열 번호 3397), GGGguucgcu(서열 번호 3398), CCGgucagag(서열 번호 3399), GUAguaugag(서열 번호 3400), CGUguaagau(서열 번호 3401), UGAguaggca(서열 번호 3402), UCAguaugua(서열 번호 3403), GAGguaucug(서열 번호 1954), AGAguauuuu(서열 번호 3404), AAGguuguag(서열 번호 3405), AGUguaaguu(서열 번호 821), CGGguaaguu(서열 번호 1626), UCGgugcgga(서열 번호 3406), UAGguaagua(서열 번호 2491), GAAguuagau(서열 번호 3407), GCUgugagac(서열 번호 3408), CAGgcaggua(서열 번호 3409), CAGguagggg(서열 번호 1218), UAAguuaaga(서열 번호 3410), AUGguggguu(서열 번호 970), UAGguaaguu(서열 번호 2494), CUGguaaauu(서열 번호 1690), CCGguaagga(서열 번호 1577), GAGgcaggca(서열 번호 3411), CAUguaagug(서열 번호 1523), AAGgugccua(서열 번호 3412), UUGguaggga(서열 번호 2977), AAGguaaaca(서열 번호 123), CGGgugugag(서열 번호 3413), GGGgugugag(서열 번호 3414), UCCguggguc(서열 번호 3415), ACGguaaauc(서열 번호 3416), UCAguaggua(서열 번호 3417), CAGgucagcc(서열 번호 1278), CAGgcggugg(서열 번호 3418), CGAguaagcu(서열 번호 3419), CCCgugagca(서열 번호 3420), AAAguaauga(서열 번호 3421), CUGguaagcu(서열 번호 1702), CGGguaacca(서열 번호 3422), CAGgucgcac(서열 번호 3423), GAGguaggcc(서열 번호 3424), UAGgugagcc(서열 번호 2591), UAGguaggca(서열 번호 3425), GCGgugcgug(서열 번호 3426), AUGgugagua(서열 번호 961), GGGgugaggg(서열 번호 2282), GAGgucacac(서열 번호 3427), CAGguaggcc(서열 번호 3428), CAAgugcuga(서열 번호 3429), GUCgucuuca(서열 번호 3430), CAUguaagaa(서열 번호 1518), GUAguaagga(서열 번호 3431), UAGguuugua(서열 번호 2643), CAAguuagag(서열 번호 3432), AAGguagagu(서열 번호 208), AAGgugagau(서열 번호 338), AAAguaggua(서열 번호 37), ACAgugaauc(서열 번호 3433), CAGgugugcg(서열 번호 1436), CAGgucggcc(서열 번호 1299), AAGguaguau(서열 번호 3434), ACUgucaguc(서열 번호 3435), UCUgcagccu(서열 번호 3436), CGAguaagug(서열 번호 3437), AGAguaauua(서열 번호 3438), AGUgugagug(서열 번호 837), CCGgugagcg(서열 번호 3439), AAGguaaccu(서열 번호 3440), AAGguugugg(서열 번호 3441), AAGgcauggg(서열 번호 3442), AAGgucagag(서열 번호 284), ACGguaaggu(서열 번호 3443), GGGgugagca(서열 번호 3444), GAGguugcuu(서열 번호 3445), AAGguaucgc(서열 번호 3446), CCGguaaagg(서열 번호 3447), AAAguuaaug(서열 번호 3448), UAGguacgag(서열 번호 2510), ACCguaauua(서열 번호 3449), GGGguaagga(서열 번호 2249), CCGguaacgc(서열 번호 3450), CAGgucagaa(서열 번호 1275), AAGguacuga(서열 번호 197), GAGgugacca(서열 번호 2010), GGGgugagcc(서열 번호 2277), AAGguacagg(서열 번호 177), AUGguaauua(서열 번호 3451), CAGgugagag(서열 번호 1335), AAGgugacuc(서열 번호 3452), AUAguaagua(서열 번호 849), GAGguaaacc(서열 번호 1869), CAGgugggau(서열 번호 1405), CAGgugagaa(서열 번호 1333), AGGguaaaaa(서열 번호 3453), GAGgugugac(서열 번호 3454), CACguaagcu(서열 번호 3455), CAGguccccc(서열 번호 3456), CAGgucaggu(서열 번호 3457), CGGguaaguc(서열 번호 3458), ACGguauggg(서열 번호 3459), GAUguaaguu(서열 번호 2123), CAAguaauau(서열 번호 3460), CAGguuggggg(서열 번호 3461), CCUgugcugg(서열 번호 3462), AAGguaugau(서열 번호 256), AGGguagagg(서열 번호 3463), AAGguggguu(서열 번호 386), CAGgugugaa(서열 번호 1430), UUGguaugug(서열 번호 2988), UUGguaucuc(서열 번호 2985), GGGgugagug(서열 번호 2284), CUGgugugug(서열 번호 1779), AGGguagggc(서열 번호 3464), GUGgugagua(서열 번호 3465), CAGguaugua(서열 번호 1258), AAGguacauu(서열 번호 181), UUAguaagug(서열 번호 2934), AAUguauauc(서열 번호 3466), CUUguaagua(서열 번호 1793), GAGguuagua(서열 번호 2087), CAGguaaggu(서열 번호 1146), CAGguaaugu(서열 번호 1155), AGGgugaggc(서열 번호 3467), CAGguauuuc(서열 번호 1269), CAGgucugga(서열 번호 1307), GGGgugugcu(서열 번호 3468), UAGgugagug(서열 번호 2598), AAUguaaccu(서열 번호 3469), UAAgugaguc(서열 번호 2439), CAGgugcacu(서열 번호 3470), ACGguaagua(서열 번호 579), GAGguauccu(서열 번호 3471), UCUguaaguc(서열 번호 2745), CAGguauuca(서열 번호 1263), UGUguaagug(서열 번호 3472), CCAgcaaggc(서열 번호 3473), GAGgugaagg(서열 번호 2006), AAUguggggu(서열 번호 3474), UCGgugcgug(서열 번호 3475), UUGguaaggc(서열 번호 3476), GAGguaagug(서열 번호 3477), AAAguaagau(서열 번호 14), UAGgucuuuu(서열 번호 3478), GAGgucugau(서열 번호 3479), CCAguuagag(서열 번호

3480), UGGgugaaaa(서열 번호 3481), AGAguaagau(서열 번호 662), CAGguaauug(서열 번호 1158), CAGgccgguc(서열 번호 3482), CCGguaagag(서열 번호 3483), GAGgugagcu(서열 번호 2021), CUGguaagac(서열 번호 3484), CAGgugagau(서열 번호 1336), CUGguuuguu(서열 번호 3485), UGGguaggua(서열 번호 3486), CAGguuagug(서열 번호 1457), CAGguguucg(서열 번호 3487), CGGguagguc(서열 번호 3488), GUGguacaua(서열 번호 3489), AAGguacuaa(서열 번호 194), GAUgugagua(서열 번호 3490), UGUguaagac(서열 번호 2904), GAGguagccg(서열 번호 3491), UAGgugaucu(서열 번호 3492), CAGguacgug(서열 번호 1185), CUUgucaguc(서열 번호 3493), GAGguaucac(서열 번호 3494), GAGguaauga(서열 번호 3495), AAGguaacac(서열 번호 3496), CAGguaaagc(서열 번호 1123), AAGgcaagua(서열 번호 3497), CGCgugagcc(서열 번호 3498), AGUgugcguu(서열 번호 3499), GAUguaagca(서열 번호 2118), AAGguaauag(서열 번호 159), GGAgcaguug(서열 번호 3500), AGCguaagau(서열 번호 3501), AAGgucaggc(서열 번호 290), GAGguauuca(서열 번호 3502), AAUguaaagu(서열 번호 3503), CAGguaacaa(서열 번호 3504), UCGguaggug(서열 번호 3505), AAAguaaguc(서열 번호 22), CGGgugcagu(서열 번호 3506), GGUgugugca(서열 번호 3507), UGAgugagaa(서열 번호 2794), CACguguaag(서열 번호 3508), GUGguuggua(서열 번호 3509), GCAgccuuga(서열 번호 3510), CGAgugugau(서열 번호 3511), CAGguauaua(서열 번호 3512), UAUguaugug(서열 번호 2665), CCCgugguca(서열 번호 3513), AUGguaagac(서열 번호 890), GAGgugugga(서열 번호 2074), AGUguauccu(서열 번호 3514), UGAgugugc(서열 번호 3515), UGGguaaucu(서열 번호 3516), AUGgcagguu(서열 번호 3517), GAGguaagau(서열 번호 1884), UCAgcagcgu(서열 번호 3518), AAGgugggau(서열 번호 378), CGGgugcgcu(서열 번호 3519), CAGgugucug(서열 번호 1429), AGCgugguaa(서열 번호 3520), AAUgugaaug(서열 번호 3521), UCGgugagac(서열 번호 3522), UAGguaaagc(서열 번호 3523), CUGguaaaag(서열 번호 3524), CCGgugcgga(서열 번호 3525), CAGguacuca(서열 번호 3526), CAGguagcaa(서열 번호 1203), GAAguugagu(서열 번호 3527), GAGguggagg(서열 번호 2052), AGGguaugag(서열 번호 762), UAGguaugcu(서열 번호 3528), UAGgugagac(서열 번호 2588), CAGguaauua(서열 번호 1156), CGUguaagcc(서열 번호 3529), CUUguaaguu(서열 번호 1795), AAGguaacuu(서열 번호 140), UCGgcaaggc(서열 번호 3530), GAGguucucg(서열 번호 3531), GAGgugggcg(서열 번호 2058), AAGgcaugug(서열 번호 3532), CUGguauguu(서열 번호 1738), UAAgucauuu(서열 번호 3533), CAUguaauua(서열 번호 1525), AAUguaaaga(서열 번호 3534), UAGgugcuca(서열 번호 3535), AAGguaaugg(서열 번호 166), GAGguacuga(서열 번호 3536), UGGguaagua(서열 번호 2841), UGGguaaaaa(서열 번호 3537), AAGgugagcu(서열 번호 342), UACgugaguu(서열 번호 3538), AGGgugagcc(서열 번호 790), CGGgugagga(서열 번호 3539), UGGgugagag(서열 번호 2869), GGUguaagcu(서열 번호 3540), CGGguggguu(서열 번호 1648), CCAgcuaagu(서열 번호 3541), AAGguuuguc(서열 번호 467), GAGguuagac(서열 번호 2084), GAGguaccuc(서열 번호 3542), UUUguaaguu(서열 번호 3041), GAGguuagga(서열 번호 3543), CAGguaggga(서열 번호 1216), AGGguaauac(서열 번호 744), UGCgugugua(서열 번호 3544), CCAguaacca(서열 번호 3545), AGGgucuguc(서열 번호 3546), UGGguaugua(서열 번호 2860), GUGguaagcu(서열 번호 2348), CAGguaaccu(서열 번호 3547), AAGgugaguu(서열 번호 350), UAGguucgug(서열 번호 3548), AAAguuagua(서열 번호 3549), UGGgcaaguc(서열 번호 2816), AAGgcacagu(서열 번호 3550), GUUguaaguc(서열 번호 2401), AAGguuugcc(서열 번호 462), CUUgcauggg(서열 번호 3551), GCGgugagua(서열 번호 3552), GGGguaagcg(서열 번호 3553), GCCguaagaa(서열 번호 3554), GAGgucggga(서열 번호 3555), UUGguauugu(서열 번호 2990), AGUgugagac(서열 번호 3556), CUGgugggga(서열 번호 1770), AGAguaaggu(서열 번호 668), CCGgugggguc(서열 번호 3557), CAGguauucu(서열 번호 1264), UGGguaacgu(서열 번호 3558), UUGgugagag(서열 번호 3559), UAGguacccu(서열 번호 3560), GGGgugcguc(서열 번호 3561), AAGgcaggag(서열 번호 3562), ACGguacauu(서열 번호 3563), GAGguaguua(서열 번호 1946), CAGguauggg(서열 번호 1256), UUUgugugu(서열 번호 3053), CAGguacuua(서열 번호 1194), AUGguauacu(서열 번호 3564), AGUgugagcc(서열 번호 833), ACAguaacga(서열 번호 3565), CUGguaccca(서열 번호 3566), CAGguaaccc(서열 번호 3567), GGAguaagua(서열 번호 3568), GAGgugggug(서열 번호 2065), ACUguauguc(서열 번호 3569), ACGgugagua(서열 번호 606), CUGguaaugu(서열 번호 3570), AAGguaucag(서열 번호 247), CAGgugcccc(서열 번호 1370), AGUgucagug(서열 번호 3571), AAGguaggag(서열 번호 218), GGAguaugug(서열 번호 3572), UUGguauuuu(서열 번호 2992), CCUguuguga(서열 번호 3573), UUUguaagaa(서열 번호 3033), UAGguaacau(서열 번호 2475), CAGguaagca(서열 번호 3574), CAGgucacag(서열 번호 3575), CAGgugugag(서열 번호 1432), UAGguuugcg(서열 번호 3576), CUGguaagaa(서열 번호 1697), ACGguuguau(서열 번호 3577), AAGguugggg(서열 번호 446), AAGgugaauu(서열 번호 329), GGGguuaguu(서열 번호 3578), ACGguaaggc(서열 번호 3579), CAGguuuaag(서열 번호 1496), CUGguaaguu(서열 번호 1709), GGGgugagag(서열 번호 3580), UGGgugggguu(서열 번호 2886), GAGguuuguu(서열 번호 2111), UGGguaaaug(서열 번호 2826), CAGgcaggcc(서열 번호 3581), CACgugcagg(서열 번호 3582), AAGgugagcc(서열 번호 340), CAAguaagug(서열 번호 1028), CAGgucaguc(서열 번호 1282), GCGguauaau(서열 번호 3583), UAGguaaagu(서열 번호 3584), UAGguggauu(서열 번호 3585), GAGgucugga(서열 번호 3586), UCGgucaguu(서열 번

호 3587), UGGguaacug(서열 번호 3588), AAGguuugau(서열 번호 3589), UGUgcuggug(서열 번호 3590), UGUguaccuc(서열 번호 3591), UGGguacagu(서열 번호 2849), AUCgucagcg(서열 번호 3592), CAGgucuugg(서열 번호 3593), GAAguuggua(서열 번호 3594), GAAguaaaga(서열 번호 3595), UUGguaagcu(서열 번호 2959), UAGguaccag(서열 번호 2507), AGGguaucau(서열 번호 3596), CAGguaaaaa(서열 번호 1118), ACGguaauuu(서열 번호 583), AUUguaaguu(서열 번호 997), GAGguacagu(서열 번호 1908), CAGgugaaag(서열 번호 1315), UGGguuguuu(서열 번호 3597), GGGguaggug(서열 번호 2259), CAGgugccca(서열 번호 1369), AGCgugagau(서열 번호 3598), CCAgugagug(서열 번호 1565), AGGguagaug(서열 번호 3599), UGGgugugguc(서열 번호 2888), AUCgcgugag(서열 번호 3600), AGGguaagcc(서열 번호 3601), AGGguagcag(서열 번호 3602), UUCguuuccg(서열 번호 3603), AAGguaagcg(서열 번호 147), UGGguaagcc(서열 번호 2837), CAGguauggc(서열 번호 3604), UGUguaagua(서열 번호 2907), AAGguagaga(서열 번호 3605), ACGguaauaa(서열 번호 3606), CUGguacggu(서열 번호 3607), GAGgucacag(서열 번호 3608), UAUguaaguu(서열 번호 2656), CUGguacgcc(서열 번호 3609), CAAguaagau(서열 번호 1024), CUAgugagua(서열 번호 1673), CCGguaaccg(서열 번호 3610), CUUguaaguc(서열 번호 3611), GUGgugagaa(서열 번호 2378), ACCguaugua(서열 번호 3612), GUAguaagug(서열 번호 2324), UUGgugggua(서열 번호 3014), CGGguacuuu(서열 번호 3613), UGGguaaaua(서열 번호 2825), AGAgugagua(서열 번호 704), AAGguagguu(서열 번호 230), AAGguaugcg(서열 번호 3614), CCUguaggcu(서열 번호 3615), ACAguagaaa(서열 번호 3616), CCGguuagua(서열 번호 3617), CGGguaggcg(서열 번호 3618), GCAgugagug(서열 번호 2162), GAGgugaguc(서열 번호 3619), CUGguagccu(서열 번호 3620), CAUguaugua(서열 번호 1533), GAAguaacuu(서열 번호 3621), GAAguaagau(서열 번호 3622), AAGguuagau(서열 번호 417), AAGguaauca(서열 번호 161), AAUguaugua(서열 번호 507), UGAguaagau(서열 번호 2767), AGAgugagca(서열 번호 703), GUAguucuau(서열 번호 3623), GAGguaauca(서열 번호 1898), UAGguaugga(서열 번호 2548), UAGgugggac(서열 번호 2612), GAGguacaug(서열 번호 3624), UGGguaaggc(서열 번호 3625), CAGguacgcc(서열 번호 1182), CCAguuacgc(서열 번호 3626), ACUgugguga(서열 번호 3627), GAGguaaguc(서열 번호 1894), AUUguaggug(서열 번호 3628), ACCgucagug(서열 번호 3629), AAUgugaggg(서열 번호 3630), ACUgugagug(서열 번호 645), UGGguguggu(서열 번호 3631), AAGguuggga(서열 번호 445), AAGguuugga(서열 번호 464), UCCgugagug(서열 번호 3632), CGGgugagug(서열 번호 1642), AGAguaagcu(서열 번호 664), CAGgcaagcu(서열 번호 3633), UAGguauauu(서열 번호 2541), AAAguagcag(서열 번호 3634), GAGguaaccu(서열 번호 1880), AAGgugggca(서열 번호 379), AGGgugagua(서열 번호 795), UGGguaaggu(서열 번호 2840), CUUgucagug(서열 번호 3635), UAGgugcgcu(서열 번호 3636), GAGgcaaauu(서열 번호 3637), AGGguaccuc(서열 번호 3638), CAAgugcgua(서열 번호 3639), AGAguaagac(서열 번호 660), GUGguaaaua(서열 번호 3640), GAUguaagcg(서열 번호 3641), GAGguaaagc(서열 번호 1871), UAGgugagua(서열 번호 2596), CAGguaacau(서열 번호 1130), CCUguacggc(서열 번호 3642), UAGguauguc(서열 번호 2552), UAGguccaua(서열 번호 3643), GAGgugaaaa(서열 번호 2003), AAAguacuga(서열 번호 3644), UUGguaagcg(서열 번호 3645), CAGgcaagcg(서열 번호 3646), UUUgcagguu(서열 번호 3647), CAGguuuaua(서열 번호 3648), CUGguaaagc(서열 번호 1686), AUGgugagcu(서열 번호 958), CAGgugguug(서열 번호 1419), GUAguaaguu(서열 번호 3649), CAGguaauac(서열 번호 3650), CAGgcaaggc(서열 번호 3651), AAGguaauuu(서열 번호 171), UUUguccgug(서열 번호 3652), GAGguagguu(서열 번호 1939), ACCgugagug(서열 번호 3653), CAAguaagcu(서열 번호 3654), ACAgugagua(서열 번호 560), UUGgugagau(서열 번호 3000), AAGguagucu(서열 번호 233), CAGguaaagg(서열 번호 3655), GGGguaugga(서열 번호 2264), UUUguaagug(서열 번호 3040), GUGguaagag(서열 번호 2344), AGUgugaguu(서열 번호 838), AAGgcaagcg(서열 번호 3656), UAAgugagua(서열 번호 2438), AGGgugagug(서열 번호 797), AGUguacgug(서열 번호 3657), AGGgugcgua(서열 번호 3658), GGCgugagcc(서열 번호 2238), CGAguuauga(서열 번호 3659), CAGguaaaga(서열 번호 1122), UUGgugaaga(서열 번호 3660), AGGguaaugg(서열 번호 3661), AAGguccaga(서열 번호 300), AGUgugaguc(서열 번호 836), CAGguaauuu(서열 번호 1159), CAGguaacgc(서열 번호 3662), CUGguacacu(서열 번호 3663), CUGguuagug(서열 번호 1782), CAGguacuug(서열 번호 3664), CACguaagua(서열 번호 3665), GUGgugcggc(서열 번호 3666), GAGgucaguu(서열 번호 3667), AUGguaugcc(서열 번호 932), AAGgugugug(서열 번호 405), CUGgugggguc(서열 번호 1772), CAGgugaggc(서열 번호 1342), AAGguuaguc(서열 번호 423), AAGguagcug(서열 번호 215), GAGgucagga(서열 번호 1983), GUUguaggua(서열 번호 3668), UGGguacaag(서열 번호 3669), AUGguaggug(서열 번호 924), GAGguaagcc(서열 번호 1886), AUGgcaagua(서열 번호 3670), AAGguauauu(서열 번호 245), GCGgugagag(서열 번호 3671), AAGgugcuuc(서열 번호 3672), UAGguacauc(서열 번호 3673), ACUgugguaa(서열 번호 3674), GAGguaggcu(서열 번호 1933), GAGguaugca(서열 번호 3675), AGGguaguuc(서열 번호 3676), CAGguauccu(서열 번호 1241), AGGguaaguc(서열 번호 741), AGGgucaguu(서열 번호 779), CAGguuggga(서열 번호 3677), CAGguggaua(서열 번호 3678), GGAguagguu(서열 번호 2220), GAGguaggau(서열 번호 3679), GGGguuugug(서열 번호 3680), UAGguaauug(서열 번호 3681), AAGguaaccc(서열 번호 136), ACGguaagaa(서열 번호 3682), GAGguagggg(서열 번호 1936),

CGAguaggug(서열 번호 1619), UCCguaagug(서열 번호 2710), UCGguacagg(서열 번호 3683), CAAguaagcg(서열 번호 3684), AAGguccgcg(서열 번호 3685), AAUgugagua(서열 번호 523), CAGgugaaug(서열 번호 3686), GUGguaaggc(서열 번호 2350), AGAgugagug(서열 번호 706), UCUguauguc(서열 번호 3687), UGGgugaguc(서열 번호 2876), UCGguuagua(서열 번호 3688), GAUguaugca(서열 번호 3689), GAGguuggug(서열 번호 3690), GAGgugggggc(서열 번호 2061), UGGgucaguc(서열 번호 3691), GCAgugagua(서열 번호 2161), CAGguugcuu(서열 번호 3692), AGGguagagu(서열 번호 3693), UAGgucaggu(서열 번호 2567), CGCguaugua(서열 번호 3694), GAGguauuaa(서열 번호 3695), CAGguaaacu(서열 번호 3696), AAAguaaguu(서열 번호 24), GGGgucuggc(서열 번호 3697), GCUgugggggu(서열 번호 3698), UUGguaaguc(서열 번호 3699), AAGguagaag(서열 번호 3700), AAUgugaguc(서열 번호 524), AAGgucagcu(서열 번호 288), AAGguaagag(서열 번호 143), AUGgugagga(서열 번호 3701), AAGguacuuc(서열 번호 200), AAGguaagaa(서열 번호 141), CCGguacagc(서열 번호 3702), GCGgugcgga(서열 번호 3703), CAGguacaua(서열 번호 1168), CUGgugagga(서열 번호 1755), CUGguaggug(서열 번호 1731), AACguagguu(서열 번호 3704), AUGgugugug(서열 번호 975), UUGguacuau(서열 번호 3705), CAGgucggug(서열 번호 1300), CAGgcauggg(서열 번호 3706), AUGguaucuu(서열 번호 929), AAGguaacua(서열 번호 137), CAGgugggcg(서열 번호 3707), CACgugagga(서열 번호 3708), AAGgugguuc(서열 번호 392), UGGgcauucu(서열 번호 3709), AUGguaagcc(서열 번호 894), AGGgucagug(서열 번호 778), AGAguacgua(서열 번호 3710), AAGguaggca(서열 번호 220), AAGguauuca(서열 번호 3711), CAGguagauu(서열 번호 1202), GAGguauuua(서열 번호 1972), GAGgucuaca(서열 번호 3712), GUUguagguc(서열 번호 3713), CAGguacucg(서열 번호 3714), GUCguauguu(서열 번호 3715), AAGguacuuu(서열 번호 202), AGAgugagau(서열 번호 702), AGUguuggua(서열 번호 3716), AAUgugagug(서열 번호 525), AAGguagauu(서열 번호 3717), AUGguuugua(서열 번호 988), GAGgccccag(서열 번호 3718), AUGgucaguu(서열 번호 3719), UCUguaagga(서열 번호 3720), CAGgucgggc(서열 번호 3721), CAGguaagcc(서열 번호 1142), UAGgucagug(서열 번호 2569), AGAguaggaa(서열 번호 683), CUGguacuuc(서열 번호 3722), CUCguaagca(서열 번호 1674), CAGguaacua(서열 번호 1134), CAGguggcug(서열 번호 1401), UGGguccgua(서열 번호 3723), GAGguugugc(서열 번호 3724), CAGgugcgcg(서열 번호 1377), AAAguauggc(서열 번호 3725), UGAguacgua(서열 번호 2779), CUGguacgga(서열 번호 3726), CAAgugaccu(서열 번호 3727), AAGgugaugu(서열 번호 356), AAGgucugca(서열 번호 3728), AAAguuugua(서열 번호 75), AAGgugagca(서열 번호 339), GAUguaagcc(서열 번호 2119), CAAguaauuu(서열 번호 1035), CAGgugugug(서열 번호 1442), UGGgugaggg(서열 번호 2874), AAGgugaccu(서열 번호 3729), UAGgugugag(서열 번호 2621), CAGgcagguc(서열 번호 3730), UCAguaaguu(서열 번호 2692), UCAgcaguga(서열 번호 3731), AAGguaccac(서열 번호 3732), UAAguaggug(서열 번호 3733), AAGgucagcc(서열 번호 286), CAGguaacuc(서열 번호 1135), AAAguaagag(서열 번호 13), AAGguagaua(서열 번호 209), AAGgcaaggg(서열 번호 99), CAGgugucgg(서열 번호 3734), CAGguggcua(서열 번호 3735), GAGguugcca(서열 번호 3736), CAGgccgugg(서열 번호 3737), UUGguauaug(서열 번호 3738), GAGguugagu(서열 번호 3739), GAGguagguc(서열 번호 3740), GUGguaagac(서열 번호 2343), UAGguccuuc(서열 번호 3741), GAGgcaaguc(서열 번호 3742), GAGguaacau(서열 번호 3743), CAGguauauc(서열 번호 1236), UCGguugguu(서열 번호 3744), CAGgugaacc(서열 번호 3745), CAGgucuuuu(서열 번호 3746), CAGgcauggc(서열 번호 3747), AAAguacuug(서열 번호 32), CAGgugauuc(서열 번호 1356), UUGguagguu(서열 번호 3748), UAUgugagca(서열 번호 3749), CAGgugagcg(서열 번호 1339), AAUguaauaa(서열 번호 3750), AAAguaaggc(서열 번호 3751), UAGguuuguc(서열 번호 2644), UAGgugggag(서열 번호 2613), GAGguaaguu(서열 번호 3752), AAGguagccg(서열 번호 3753), CAGguggugc(서열 번호 3754), UGAgucaguu(서열 번호 3755), CUGguaggcc(서열 번호 3756), CAAguaagga(서열 번호 3757), CGGguaaggc(서열 번호 3758), AAGgcgagga(서열 번호 3759), CAGguaguuc(서열 번호 1230), CAGguaagga(서열 번호 1143), CCUgugagug(서열 번호 1610), AAGguaaaug(서열 번호 132), CCGguaauua(서열 번호 3760), CAGguaaguu(서열 번호 1149), AAGgugguca(서열 번호 3761), CAGguaccuc(서열 번호 1177), AUCguaagua(서열 번호 3762), CCGguacaua(서열 번호 3763), GCGgugagug(서열 번호 3764), GAGgugguau(서열 번호 2067), CUGgugugga(서열 번호 3765), GAGguaauuc(서열 번호 3766), CAAguacgua(서열 번호 3767), UCUguaagug(서열 번호 2746), AAUguaagug(서열 번호 491), AGGgucuguu(서열 번호 783), GAGguacugc(서열 번호 1918), AGGguaaggc(서열 번호 738), AAGgcaagag(서열 번호 95), CAGguggguu(서열 번호 1416), UAGguuagga(서열 번호 3768), UGAguaagcu(서열 번호 2769), AGAguaagag(서열 번호 661), AUGgcaggug(서열 번호 3769), UAGgcaagua(서열 번호 3770), AUGguaggua(서열 번호 923), GCAgcccgca(서열 번호 3771), ACGguaaacu(서열 번호 3772), AGGgugaguu(서열 번호 798), GUAguagucu(서열 번호 3773), GUGgcugaaa(서열 번호 3774), CAGguuaguc(서열 번호 1456), CUGgugagca(서열 번호 1753), UCAguaagug(서열 번호 2691), AAAgugauug(서열 번호 3775), UAGgucugga(서열 번호 3776), GAGguguuuc(서열 번호 3777), AAGguaaauu(서열 번호 133), CAUguacauc(서열 번호 3778), AAGguuugaa(서열 번호 3779), CCAgcaagug(서열 번호 3780), UAGguaauaa(서열 번호 3781), GAGgcaagug(서열 번호 1859), CAAgugauuc(서열 번호 1071), CAGgucgugg(서열 번

호 3782), GAAguaugcc(서열 번호 3783), UCGgugcccu(서열 번호 3784), GAGgucaguc(서열 번호 3785), CAGgugagac(서열 번호 1334), UUUgucugua(서열 번호 3786), CAGguagaua(서열 번호 3787), UGGguaucag(서열 번호 3788), UAGgugggcu(서열 번호 2616), AUGgugagau(서열 번호 3789), CAGguaacac(서열 번호 3790), CCGguauccu(서열 번호 3791), UAGguaagcu(서열 번호 2487), UCAguacauc(서열 번호 3792), UAGguuugcc(서열 번호 2642), AUGguaagaa(서열 번호 889), UUGguaagac(서열 번호 3793), CCGguuaguc(서열 번호 3794), GAGguaagaa(서열 번호 1882), UGGguaaguu(서열 번호 2844), CCGgugagaa(서열 번호 1585), CCUgugaggg(서열 번호 1608), ACGguaggag(서열 번호 590), ACAguauguc(서열 번호 3795), CAGguauuaa(서열 번호 3796), CAGguggauc(서열 번호 3797), AGAgugcgua(서열 번호 3798), AAGgugaccg(서열 번호 3799), AGAguaggug(서열 번호 687), ACUguaugua(서열 번호 3800), UAGgucaauu(서열 번호 3801), AGUguguaag(서열 번호 3802), CGGguaccuu(서열 번호 3803), CUAgugaguu(서열 번호 3804), CUAguaagug(서열 번호 1666), CAGguacaac(서열 번호 3805), UAGgugugug(서열 번호 2627), CAUguacggc(서열 번호 3806), AUGgugugag(서열 번호 3807), AGGguggaag(서열 번호 3808), CAGgugcgag(서열 번호 3809), UAGgugcucc(서열 번호 3810), AAGguggugg(서열 번호 390), AAGgucuguu(서열 번호 317), CAGgugggcc(서열 번호 1407), AAGgucaguc(서열 번호 294), CAGguuuuua(서열 번호 3811), AACgugaggu(서열 번호 3812), CGGguaagag(서열 번호 3813), UUUgucggua(서열 번호 3814), UAGguuaagu(서열 번호 3815), GUGguaagaa(서열 번호 2342), CAGguauugg(서열 번호 1266), GCUguaaguu(서열 번호 2196), CUAguaagua(서열 번호 1664), UCGguaaaua(서열 번호 3816), CAGguaacuu(서열 번호 1137), CCUgugagua(서열 번호 3817), CAGguuauau(서열 번호 3818), CUGgugaaca(서열 번호 3819), AAGguauaaa(서열 번호 238), GAGguaagca(서열 번호 1885), AAGgugaagc(서열 번호 324), CAGgugaguu(서열 번호 1348), UUUgugagua(서열 번호 3820), CUUguacgcc(서열 번호 3821), AGAguaagug(서열 번호 670), UGGguaggug(서열 번호 2853), UGAgcccugc(서열 번호 3822), UGUguaugua(서열 번호 3823), AAGguagagg(서열 번호 3824), GAGgugggggg(서열 번호 2062), UAGguaauuc(서열 번호 2502), AAGgcauggu(서열 번호 3825), AGAguaagca(서열 번호 663), AAGguaggaa(서열 번호 217), CAAguaagua(서열 번호 1026), ACUguaauug(서열 번호 3826), CAGgucugug(서열 번호 1311), UCGguaccga(서열 번호 3827), CUGgugagag(서열 번호 3828), AAGguuugcu(서열 번호 463), AUGguaccac(서열 번호 3829), UAAguuaguu(서열 번호 3830), CAGguaggac(서열 번호 1213), AGAgugaggc(서열 번호 3831), CGAgucagua(서열 번호 3832), CAGgucugag(서열 번호 1304), GAGguggugg(서열 번호 3833), ACGguauugg(서열 번호 3834), GCUgcgagua(서열 번호 3835), CUGguaagug(서열 번호 1708), GUGgugagau(서열 번호 2379), GGGguuugau(서열 번호 3836), UCUgugagug(서열 번호 2762), CUUgucagua(서열 번호 1801), GAGguaaaac(서열 번호 1866), UCUguaagau(서열 번호 2741), CCAguaaguu(서열 번호 1558), CAGguaaagu(서열 번호 1124), GCGgugagca(서열 번호 2179), UAAguaagag(서열 번호 2416), CUGgcaggug(서열 번호 3837), GAGguaaggg(서열 번호 1891), UGAguaaguu(서열 번호 2775), GAGgugagac(서열 번호 2015), GCUgucuguu(서열 번호 3838), AAGguaacaa(서열 번호 134), GAGguaacgg(서열 번호 3839), CUGguauucu(서열 번호 3840), CAAguaacug(서열 번호 1021), AAGguggggu(서열 번호 383), UAGguauggc(서열 번호 2549), CAGguauuuu(서열 번호 1271), GUGguaaacu(서열 번호 3841), GAGgucugag(서열 번호 1998), CUGguaaggu(서열 번호 1706), CAAguaaguu(서열 번호 1029), AAGguagacc(서열 번호 206), GAGgcgagcg(서열 번호 3842), CUGguaaaua(서열 번호 1687), UGUguaagcg(서열 번호 3843), CAGguuaggg(서열 번호 1453), GGGgugagga(서열 번호 2280), ACAguaugug(서열 번호 3844), CCGgugggga(서열 번호 3845), GAGgucagug(서열 번호 3846), AGGguaaggu(서열 번호 3847), ACAguaagua(서열 번호 546), GGUguaaggu(서열 번호 3848), GAGguaauaa(서열 번호 1895), CAGguauucc(서열 번호 3849), CUGguauaaa(서열 번호 3850), CCGgucugug(서열 번호 3851), CAGguaacug(서열 번호 1136), GCAguaagua(서열 번호 2147), AAGguagggg(서열 번호 225), CAAguccacc(서열 번호 3852), CAAguuggug(서열 번호 3853), CAGgugcggu(서열 번호 1379), CAGguaaaau(서열 번호 3854), ACGguaagga(서열 번호 3855), UGGguaauaa(서열 번호 3856), UAGguaagug(서열 번호 2493), CCGguagguu(서열 번호 3857), AGAguaugga(서열 번호 3858), CUCgugaguc(서열 번호 3859), AAAgccggug(서열 번호 3860), UUGguaauuu(서열 번호 2970), GAGguaaaag(서열 번호 1867), CCUgugugag(서열 번호 3861), AAAguaagga(서열 번호 18), UGAgugagug(서열 번호 2800), AAGguacaug(서열 번호 180), CCGguaaaug(서열 번호 3862), CAGgugaagc(서열 번호 3863), CAGguacccg(서열 번호 1173), GAGguaaggc(서열 번호 1890), UUUguauguu(서열 번호 3049), CAGgugcucc(서열 번호 1386), UCGguagguc(서열 번호 3864), CGGgugaggc(서열 번호 3865), AAGguaauua(서열 번호 168), ACUgugaguc(서열 번호 644), AAGgucagca(서열 번호 285), GUGgugagug(서열 번호 2384), CAUguccacc(서열 번호 3866), AAGgugaccc(서열 번호 3867), CGGguuagua(서열 번호 3868), GCGguaguaa(서열 번호 3869), GCUguaggua(서열 번호 3870), CCUguugagu(서열 번호 3871), UAGgucuggc(서열 번호 2577), GAUgugagcc(서열 번호 2131), CUUgugagua(서열 번호 1802), CUGguguguu(서열 번호 1780), GAGgcaugug(서열 번호 1863), CAGgcaagag(서열 번호 1101), UUGguaagaa(서열 번호 2957), GAGgugugggg(서열 번호 2075), GAGguauuuu(서열 번호 1975), CAGguaguaa(서열 번호 1224), AGGguaagac(서열 번호 3872),

UUUguaggca(서열 번호 3873), AGGgugagau(서열 번호 3874), GAGguuugua(서열 번호 2110), AAGgugagug(서열 번호 349), GAGgugggag(서열 번호 2055), AAGgugagaa(서열 번호 335), CUGguaagag(서열 번호 1698), AUAguaaaga(서열 번호 3875), GAUgugaguc(서열 번호 2134), AAGgugcagg(서열 번호 3876), CAGgucuguc(서열 번호 1310), GAGgugauuu(서열 번호 3877), CAGguuggcu(서열 번호 3878), CGGguauggg(서열 번호 3879), AUGguccauc(서열 번호 3880), CCGguuggug(서열 번호 3881), GGAguaaguc(서열 번호 3882), AAUguaagga(서열 번호 488), CAGguuuguu(서열 번호 1510), UAGgugugua(서열 번호 2626), UAUgucuuug(서열 번호 3883), ACGguacuuc(서열 번호 3884), AAGgcacgcg(서열 번호 3885), CUGguaaacc(서열 번호 1684), CUUgugggua(서열 번호 3886), UGAguaaguc(서열 번호 2773), CUGgugggug(서열 번호 1773), GAGguggaga(서열 번호 3887), GUGguggcug(서열 번호 3888), GUGguaagug(서열 번호 2353), AACgugagua(서열 번호 3889), GAAgcuguaa(서열 번호 3890), CGGguaucuu(서열 번호 3891), CAGgugucag(서열 번호 1424), AAUguacgca(서열 번호 3892), CCGgugggua(서열 번호 3893), UGGgugaggu(서열 번호 3894), AAGguauguu(서열 번호 266), CAGguauguu(서열 번호 1261), CAGguuugcu(서열 번호 1505), UUGguaaguu(서열 번호 2964), CAGguaguug(서열 번호 1231), CCUgugaaua(서열 번호 3895), GCUgugugug(서열 번호 3896), CAAguaauuc(서열 번호 1033), AGGguaaugu(서열 번호 3897), GCUgugaguc(서열 번호 2205), ACCguaaguu(서열 번호 3898), CGUguaagua(서열 번호 3899), GGGguaaguc(서열 번호 3900), AAUguaugau(서열 번호 3901), AAUgugauua(서열 번호 3902), UCAguaagaa(서열 번호 2682), CAGguccguc(서열 번호 3903), GAAguauuga(서열 번호 3904), UUGguaagga(서열 번호 2960), CAGgucggguu(서열 번호 3905), UAGguuagug(서열 번호 2635), ACGguaaaac(서열 번호 577), AAGguagguc(서열 번호 228), UACgugagua(서열 번호 3906), UUGguaagca(서열 번호 3907), GCGgugaguc(서열 번호 3908), GAAguaaggg(서열 번호 3909), CGCgugaguu(서열 번호 3910), CAGguacccc(서열 번호 3911), UCUguaagac(서열 번호 3912), GAGgugggca(서열 번호 2057), AAUguaagac(서열 번호 3913), CAGgcaaggg(서열 번호 3914), CAAguaacua(서열 번호 1020), AAAguuuguc(서열 번호 3915), CAGguacugu(서열 번호 1193), AAGgucccuc(서열 번호 303), UCGguaaguc(서열 번호 3916), UGGgugagug(서열 번호 2877), CUUgugagau(서열 번호 3917), AGAgugagcu(서열 번호 3918), UAAgugggga(서열 번호 3919), UAGguaggga(서열 번호 2522), CAGguuagcc(서열 번호 1452), AGGguaauca(서열 번호 3920), AAGguucagc(서열 번호 3921), UGGgugggug(서열 번호 2885), CAGguuguga(서열 번호 1494), AAGguaagug(서열 번호 155), CAUgugcgua(서열 번호 1543), CCGguauauu(서열 번호 3922), ACCguaugug(서열 번호 3923), CAGguauagu(서열 번호 3924), CAGguauuac(서열 번호 3925), CAGgugcagg(서열 번호 1364), GUGgugagcu(서열 번호 2381), AAGguaacau(서열 번호 135), CUGgugaugg(서열 번호 3926), AUGguaaaug(서열 번호 882), CCGgugagca(서열 번호 3927), AAGguaaacc(서열 번호 124), AAGguacugg(서열 번호 3928), GCGgucagga(서열 번호 3929), CUGgucaggg(서열 번호 3930), AAAguacguu(서열 번호 3931), AGAguagguu(서열 번호 688), AGGguaagcu(서열 번호 3932), AUUgugagua(서열 번호 1009), CCGgccacca(서열 번호 3933), GAGguaacuu(서열 번호 1881), GAGguaugaa(서열 번호 1956), CAGgucagac(서열 번호 1276), UAGgcgugug(서열 번호 2462), AGGguaaguu(서열 번호 743), CAGgcaugag(서열 번호 1111), CAGguaacgu(서열 번호 1133), CAGgcgagca(서열 번호 3934), UAGguauggu(서열 번호 2550), AGAguaggau(서열 번호 3935), CUGguuucaa(서열 번호 3936), GAGguaaacu(서열 번호 3937), CAGgcaugca(서열 번호 1112), UUGguaaucu(서열 번호 3938), AGGgcagaau(서열 번호 3939), AUGguaaaac(서열 번호 877), GCUgcaggug(서열 번호 3940), GAAgcacgug(서열 번호 3941), CAUguaaaca(서열 번호 3942), UGGguaagau(서열 번호 2835), AGGguagcua(서열 번호 3943), AGGguggggu(서열 번호 800), CCUguaaguu(서열 번호 1600), UGAgugaguu(서열 번호 2801), GGAguaugua(서열 번호 3944), CAGgugaccu(서열 번호 1328), AAAguacgga(서열 번호 3945), GAGguacaga(서열 번호 1906), GAUguaggua(서열 번호 2125), GGGguaauug(서열 번호 3946), UAGguggguu(서열 번호 2617), GUGguacgua(서열 번호 3947), AAGguacagc(서열 번호 3948), GAGgugaaga(서열 번호 3949), GGGguaagca(서열 번호 2246), UGAguagguc(서열 번호 3950), GGGguaaguu(서열 번호 2253), AUUgugaguu(서열 번호 1011), UCAguaagac(서열 번호 3951), AGUgugagcu(서열 번호 834), AAGgcaaaac(서열 번호 3952), CUGgugaguc(서열 번호 1760), AAGgucucug(서열 번호 310), GAGgcugugc(서열 번호 3953), AGAgugagac(서열 번호 700), GAGgugaugu(서열 번호 2033), AGAguauggu(서열 번호 3954), UGGguggguc(서열 번호 2884), GCUgcugagc(서열 번호 3955), CAGguagcug(서열 번호 1210), UAGgucagaa(서열 번호 3956), CCGguaggug(서열 번호 3957), GCAguaugau(서열 번호 3958), CAGguuucag(서열 번호 3959), GAGguuugcc(서열 번호 3960), GGGgugggggg(서열 번호 3961), AAGguacaua(서열 번호 179), UGGguguguu(서열 번호 2890), AGAguaaggc(서열 번호 666), GCGguuagug(서열 번호 3962), AAGgugacuu(서열 번호 334), AUGguaagau(서열 번호 892), AUGguaguug(서열 번호 3963), CAUguaagac(서열 번호 3964), CUGguaugua(서열 번호 1736), UUCguaagga(서열 번호 3965), GAAguaugac(서열 번호 3966), CGGguaauuc(서열 번호 1627), UGGguaacuu(서열 번호 2831), CAGgugccua(서열 번호 1372), CAUguagggc(서열 번호 3967), ACCgucagga(서열 번호 3968), CGUguucgau(서열 번호 3969), GAGgcaggac(서열 번호 3970), UAGguaauau(서열 번호 2496), UCGguauacu(서열 번호 3971), UAGguugugc(서열 번

호 3972), CCGgugaguc(서열 번호 3973), CAGgugccaa(서열 번호 1368), CAGgugaugc(서열 번호 1352), AAGgugagga(서열 번호 343), GUGgugaggg(서열 번호 3974), UGGgucagua(서열 번호 3975), GAGgucaggg(서열 번호 1985), UAGguacgua(서열 번호 2511), GAGgcaagag(서열 번호 1857), CCUguuggua(서열 번호 3976), GAGguaucca(서열 번호 3977), UAAguaagcu(서열 번호 2419), AAGgucaguu(서열 번호 296), AAAguuaaag(서열 번호 3978), GAGgugcuau(서열 번호 3979), ACGguaaguu(서열 번호 581), CUGgugaggg(서열 번호 1757), GAGguuaugu(서열 번호 2091), CUUgugugca(서열 번호 3980), UGAgcugggg(서열 번호 3981), AAGguauagu(서열 번호 3982), UAGguaaaac(서열 번호 2464), GGGgugaggu(서열 번호 3983), GAGgcaagca(서열 번호 3984), GGAguaacgu(서열 번호 3985), AGAguaagua(서열 번호 3986), AAAguaagua(서열 번호 21), GAGgcaacca(서열 번호 3987), UGUguaaguu(서열 번호 2909), UAGgugaggc(서열 번호 2594), ACAguaagaa(서열 번호 544), UGAguaagug(서열 번호 2774), CAAgucagua(서열 번호 1057), AGGguaaaug(서열 번호 3988), AAGguaugca(서열 번호 257), GCUgugcgug(서열 번호 3989), GAGguucgcc(서열 번호 3990), AAGgcuugca(서열 번호 3991), CAGgcaagug(서열 번호 1104), AUAguaaguc(서열 번호 3992), UUGguaggua(서열 번호 2978), GCAgcaggua(서열 번호 3993), AAGguauauc(서열 번호 243), AGCguaagcc(서열 번호 3994), CUGguucgaa(서열 번호 3995), ACGgugggug(서열 번호 612), CUGgucauug(서열 번호 3996), CAGgucagga(서열 번호 1280), CAAgugagac(서열 번호 1062), GAGguacugg(서열 번호 1919), GAGguguagu(서열 번호 3997), GAGguguccu(서열 번호 3998), CAGgugcgua(서열 번호 1380), AGUgcccuga(서열 번호 3999), AUGgugaguc(서열 번호 962), UGUgugugua(서열 번호 4000), CAGguaugcu(서열 번호 1254), CUGguacagu(서열 번호 4001), UUGguacgua(서열 번호 4002), UCUguacgua(서열 번호 4003), UAAguaauuc(서열 번호 4004), CACguaugug(서열 번호 4005), CAGgcaagua(서열 번호 1103), UCGgugagug(서열 번호 4006), GGUgugaguc(서열 번호 2315), UCUguaagcu(서열 번호 2743), AAGguucaga(서열 번호 4007), AGGguacuuc(서열 번호 4008), GCGgcagguu(서열 번호 4009), GAGgcccgug(서열 번호 4010), CAGguauaaa(서열 번호 4011), AUGgucaagu(서열 번호 4012), AAGgugagua(서열 번호 347), GUGguuuguu(서열 번호 4013), AGAgugagga(서열 번호 4014), GAGguaugac(서열 번호 1957), UAGgcgugag(서열 번호 4015), AAGguacucc(서열 번호 4016), UGAgugagga(서열 번호 2798), GAGguaugau(서열 번호 4017), GGGgucggua(서열 번호 4018), ACGguaugca(서열 번호 4019), CAGguaccac(서열 번호 1171), UAAguaccug(서열 번호 4020), AGGgugggcu(서열 번호 4021), CUGgucuguu(서열 번호 4022), UAGgucagag(서열 번호 4023), AAGguguguu(서열 번호 406), CUGgucagug(서열 번호 4024), AAGgugggac(서열 번호 4025), GUGguaguag(서열 번호 4026), CUAguuuagg(서열 번호 4027), CCCgcccccau(서열 번호 4028), GCUguacugc(서열 번호 4029), GAGguaauau(서열 번호 1897), UAGguuggug(서열 번호 4030), AAGguccaac(서열 번호 4031), UAGgugagga(서열 번호 2593), GUGguaaguu(서열 번호 2354), AGUgugagag(서열 번호 831), AAUguacaug(서열 번호 497), UUGgcaggug(서열 번호 4032), UAGguuauug(서열 번호 4033), CAGguacuga(서열 번호 1191), GCGguggguc(서열 번호 4034), UGUguaagau(서열 번호 4035), GAGgugagua(서열 번호 2025), GCAgccccgg(서열 번호 4036), CAGgugcuaa(서열 번호 4037), AGUguaagag(서열 번호 815), CAGguacauc(서열 번호 4038), CAGgugggac(서열 번호 1403), AGGguaaaua(서열 번호 727), UAAguaauua(서열 번호 4039), CAGguaaccg(서열 번호 1132), AAGguuugca(서열 번호 461), UAGgugguuu(서열 번호 4040), CAGgugaccg(서열 번호 1327), UGUguaagcu(서열 번호 4041), GGAgugaguc(서열 번호 2227), AGGguaggag(서열 번호 752), AGGgugggug(서열 번호 802), AAGgucugag(서열 번호 313), GAUguaauau(서열 번호 4042), GGGguaauua(서열 번호 4043), UAGguaggua(서열 번호 2524), GAGgcaagua(서열 번호 1858), GAGguaagga(서열 번호 1889), UAGguacuac(서열 번호 4044), UCGgugggug(서열 번호 4045), AAGgugugga(서열 번호 401), CAGgucugcc(서열 번호 1305), UAAgugagcc(서열 번호 4046), GAAguaaguu(서열 번호 1820), GAAguaagcc(서열 번호 1815), UAGgugcgac(서열 번호 4047), GAGguauggc(서열 번호 4048), GCAguaagaa(서열 번호 2145), CAGgugugga(서열 번호 1438), UUGguaacgu(서열 번호 4049), GCUguaaaaa(서열 번호 4050), UUGguuagua(서열 번호 4051), AUAguaaggg(서열 번호 4052), UUGguacuag(서열 번호 4053), CGGgcagccg(서열 번호 4054), CAGgugcugg(서열 번호 1389), UAUgugaguu(서열 번호 2673), CAGgucuggg(서열 번호 4055), UAAguaagaa(서열 번호 2415), AAGguuauua(서열 번호 4056), AGAguaaagc(서열 번호 4057), AGAgugugag(서열 번호 4058), UAGgugcgag(서열 번호 4059), CAAguaaacg(서열 번호 4060), AAGguacgua(서열 번호 4061), CUGgugagua(서열 번호 1759), CCAguaugua(서열 번호 4062), UUGgugagug(서열 번호 3006), UGAguaagua(서열 번호 2772), GAGguuagca(서열 번호 4063), GUGguaagcc(서열 번호 4064), CUGguauggc(서열 번호 1734), AAAguaacac(서열 번호 8), CAGguacuaa(서열 번호 1186), UCUguaaguu(서열 번호 2747), GAGgugaggg(서열 번호 2024), ACUgugggua(서열 번호 647), GAUguuugug(서열 번호 4065), CAGgugucaa(서열 번호 4066), CAGgucacca(서열 번호 4067), CCGgugagua(서열 번호 4068), UUGguaaaua(서열 번호 4069), CAGgugggggg(서열 번호 1411), ACUgcaggug(서열 번호 4070), UAGguauguu(서열 번호 2554), GGAgcaagug(서열 번호 4071), UCGgugccuc(서열 번호 4072), CAAguaacuu(서열 번호 4073), GAGguaacca(서열 번호 1879), CAGguaauau(서열 번호 1151), GGAguaagaa(서열 번호 4074), GAGguaccuu(서열 번호 1914), AGGguaagga(서열 번호 737), CCUgugaguc(서열 번호

1609), GAGguaaugg(서열 번호 1900), AUGgugugguc(서열 번호 4075), GGGgugagua(서열 번호 4076), AGGgucaggu (서열 번호 4077), UGGguaaggg(서열 번호 2839), AGGguagguu(서열 번호 759), AUAgugaguu(서열 번호 4078), CCCguaggcu(서열 번호 4079), ACAguaugua(서열 번호 553), GACgugugua(서열 번호 4080), GCGgugagga(서열 번호 4081), CAGgugaccc(서열 번호 1326), UAAguuuagu(서열 번호 4082), ACAguugagu(서열 번호 570), CGGgugaggg(서열 번호 1639), CAGguggauu(서열 번호 1398), CGGguagagg(서열 번호 4083), UAGgugcgug(서열 번호 2608), GGGguaagaa(서열 번호 2243), GAGgugggggu(서열 번호 4084), CACgugggguu(서열 번호 4085), ACGguaauug(서열 번호 4086), AGAgugaguc(서열 번호 705), UUGgcuccaa(서열 번호 4087), AAGgugaugc(서열 번호 355), AAGguugguc (서열 번호 448), AGCguaaguu(서열 번호 4088), AUUguaugua(서열 번호 1006), UCAguuaagu(서열 번호 4089), CAAguacgug(서열 번호 4090), CAGgugcgug(서열 번호 1382), CAGguaggua(서열 번호 1220), AUGgugggggu(서열 번호 4091), AUGgugaguu(서열 번호 964), CAGguaauca(서열 번호 4092), AAGguagggu(서열 번호 226), CAGgccaagg (서열 번호 4093), GUGgugagag(서열 번호 4094), AAGguuggug(서열 번호 449), CAGguacucu(서열 번호 1190), UAGgcaugug(서열 번호 4095), UUGguaccuu(서열 번호 4096), CUGgugugcc(서열 번호 4097), ACAguugcca(서열 번호 4098), UUGguaauau(서열 번호 4099), GAGgugcaug(서열 번호 4100), UUGguuugua(서열 번호 3028), UUGguaagug(서열 번호 2963), UGUgugugug(서열 번호 4101), GUGguuugua(서열 번호 2398), GCGguacaca(서열 번호 4102), AGAguaugcu(서열 번호 4103), UUUguaagua(서열 번호 3038), UCUgugcggg(서열 번호 4104), AAGgucagug(서열 번호 295), GAGguaggaa(서열 번호 1930), GCGguuagca(서열 번호 4105), AGGgugaggg(서열 번호 793), GAAgugagua(서열 번호 4106), CAGgugacag(서열 번호 4107), AAGgugauua(서열 번호 357), GAGgccagcc(서열 번호 4108), GAGgucuccu(서열 번호 4109), UAGguauuac(서열 번호 2556), CAUguaagag(서열 번호 1519), CUGguagggc(서열 번호 4110), GAAguaagua(서열 번호 1818), CGGguaagug(서열 번호 4111), CAGguaaucu(서열 번호 4112), GUGguaggua(서열 번호 4113), CAGgugggua(서열 번호 1413), AAGgccagug(서열 번호 4114), AAAgugaauc(서열 번호 4115), ACGguuacgu(서열 번호 4116), AUGguaggaa(서열 번호 917), CGGgugagac(서열 번호 4117), GAGguuggaa(서열 번호 2099), UGGgugagcc(서열 번호 2871), CCAgugagua(서열 번호 1564), CUAguacgag (서열 번호 4118), CAGguaugac(서열 번호 1248), GCUgugaggu(서열 번호 4119), CUGguaugaa(서열 번호 4120), GGUguacgac(서열 번호 4121), CUUgugagug(서열 번호 4122), GUGgugagca(서열 번호 2380), CUGguaacuu(서열 번호 1696), CAGguacuau(서열 번호 1188), AGGguaaggg(서열 번호 739), UUGguuaguu(서열 번호 3025), GGUguaagca(서열 번호 2302), UCGgugagga(서열 번호 4123), UGGguaaaca(서열 번호 4124), UCGguacgug(서열 번호 4125), UAGguagcag(서열 번호 4126), CUGguaaggc(서열 번호 1704), GUGguaagga(서열 번호 2349), UAAguaagca(서열 번호 2418), GAGguuccaa(서열 번호 4127), CUGguaugga(서열 번호 4128), GGGguggggua(서열 번호 2288), CAGguuuccc(서열 번호 4129), CAGgucucug(서열 번호 4130), GAGgugagga(서열 번호 2022), CUUgugggguu(서열 번호 1805), AUGgugagac(서열 번호 953), CAGgugaagg(서열 번호 1319), GCGguagggg(서열 번호 4131), GUUguuuccc(서열 번호 4132), AAAgcaucca(서열 번호 4133), GUGguagguu(서열 번호 2367), AAGgugugaa (서열 번호 398), CAGguacagu(서열 번호 1167), AAGguaccaa(서열 번호 182), UUGguaauug(서열 번호 2969), AAGgugcuca(서열 번호 4134), AAGguucaac(서열 번호 4135), CAGguuuaca(서열 번호 4136), GCUguaagug(서열 번호 2195), AGGguauguc(서열 번호 769), GAGgucgggg(서열 번호 1996), AAGgugccug(서열 번호 363), AAGguaaaaa (서열 번호 119), GUGgugaguu(서열 번호 2385), UAGguaagaa(서열 번호 4137), AGGguauccu(서열 번호 4138), GUGguaauau(서열 번호 4139), UCUguaagua(서열 번호 2744), UGGguaugga(서열 번호 4140), AUGguaugga(서열 번호 935), GACgugagcc(서열 번호 1854), CUGguuuggc(서열 번호 4141), AUGguauauc(서열 번호 4142), AAAguaaacu(서열 번호 4143), AGCgugagug(서열 번호 721), CUGguauaga(서열 번호 4144), CAGgugggga(서열 번호 1409), AGAguauguu(서열 번호 696), UAGguacuug(서열 번호 4145), GCAguaggug(서열 번호 4146), AGUguauguc(서열 번호 4147), AAGguuaagc(서열 번호 413), CUGguggccu(서열 번호 4148), GAAgugaguc(서열 번호 1839), UUGguguaag(서열 번호 4149), CAGguaagaa(서열 번호 1138), CGGgucucgg(서열 번호 4150), GAGgugcaca(서열 번호 2035), CUCguuaguu(서열 번호 4151), AAGgugauca(서열 번호 352), UAUguaagaa(서열 번호 2649), GAGgugcuug(서열 번호 2047), CAGgugguca(서열 번호 4152), ACGguaaguc(서열 번호 4153), ACAguaaugu(서열 번호 4154), CCUguaaggu(서열 번호 4155), GAGguuaagu(서열 번호 4156), UCGguaugug(서열 번호 2725), UGGguauguu(서열 번호 2863), AAGguauuac(서열 번호 268), CAGgugaggg(서열 번호 1343), UUGguaaaca(서열 번호 4157), AAGguagugu(서열 번호 4158), GAGguguggc(서열 번호 4159), CAGguacgga(서열 번호 4160), AAGgucauca (서열 번호 4161), CAAguaggca(서열 번호 4162), CAGgugaaac(서열 번호 4163), CAGguacugc(서열 번호 1192), AAUgcaagug(서열 번호 4164), CAUguaauuc(서열 번호 4165), AAGguaugcu(서열 번호 259), CUGgugaguu(서열 번호 1762), CAGgugguuu(서열 번호 4166), UGUgugagua(서열 번호 2922), AAGgucggug(서열 번호 4167), AUGguaaaau (서열 번호 883), AGGguauuac(서열 번호 771), AGUguaugga(서열 번호 4168), AACguaagau(서열 번호 4169), GUGguaaggu(서열 번호 4170), ACUguuagua(서열 번호 4171), CAGguaucag(서열 번호 1239), AAGguuaguu(서열 번

호 425), CUGgugagcu(서열 번호 1754), UUGgugagcu(서열 번호 4172), UGUguacgua(서열 번호 4173), GAGgucagcc(서열 번호 4174), GAGguagaau(서열 번호 4175), AAGguaugag(서열 번호 255), UAGguauuuc(서열 번호 2563), UGUguaacac(서열 번호 4176), AGUguaaggc(서열 번호 4177), GAGgucugcu(서열 번호 4178), AAGguuagca(서열 번호 418), CAGguaaaug(서열 번호 1127), AACguaagcu(서열 번호 4179), CAGgucugca(서열 번호 4180), CAGguauugu(서열 번호 1267), GUGguaauuc(서열 번호 2356), GAGguauaug(서열 번호 1951), GCCgugagcc(서열 번호 4181), GAGguaagag(서열 번호 1883), UGAguaugua(서열 번호 2787), CAGguaaggg(서열 번호 1145), GAGguaaauu(서열 번호 1876), CAGgcaacuu(서열 번호 4182), UGUguaaguc(서열 번호 2908), CAGgugcgcu(서열 번호 4183), CGGguaaacc(서열 번호 4184), CCGgucaguc(서열 번호 4185), UAGgugggcg(서열 번호 4186), GCGgucaguu(서열 번호 4187), GGGguggguc(서열 번호 4188), AGCguaauag(서열 번호 4189), ACGgugaguc(서열 번호 4190), CUGguacuug(서열 번호 1722), CAGguuggua(서열 번호 4191), AGAguaugug(서열 번호 695), CUGgugggua(서열 번호 1771), GAGguggcuu(서열 번호 4192), AUAguauuga(서열 번호 4193), UGAgucgucc(서열 번호 4194), CAGgugcucu(서열 번호 4195), UACguaauau(서열 번호 4196), GCUguccuga(서열 번호 4197), CAGgcugcac(서열 번호 4198), CUGgugcgcu(서열 번호 1766), GCGguaagaa(서열 번호 4199), UAAguuacuu(서열 번호 4200), GAAgugagug(서열 번호 1840), UAGgcaaguc(서열 번호 2460), UAAguaaaua(서열 번호 4201), ACGgugagug(서열 번호 607), CAGguagguu(서열 번호 1223), GGGguauaac(서열 번호 4202), GUUgugaguu(서열 번호 2410), CAUgugagua(서열 번호 1539), GAGgugcauu(서열 번호 4203), AAGguuugua(서열 번호 466), UCGguaaugu(서열 번호 4204), CGAguaaggg(서열 번호 1616), GAGgcacgga(서열 번호 4205), AGGgugugga(서열 번호 4206), CAGguauggu(서열 번호 1257), AAGguagaaa(서열 번호 203), CAGgugccug(서열 번호 1373), UGGguauaug(서열 번호 4207), UGAgugagac(서열 번호 4208), UGGguaauuu(서열 번호 2847), AUGguaaaua(서열 번호 881), AAGgcaaagg(서열 번호 4209), AGUguuuguu(서열 번호 4210), AUGguauugg(서열 번호 4211), CUGgugaggc(서열 번호 1756), UUGguaaaau(서열 번호 2948), ACAgugaguu(서열 번호 563), CAGgugcugu(서열 번호 4212), GAGguuaaga(서열 번호 2080), AGAguaagaa(서열 번호 659), GAGguccgcg(서열 번호 4213), GUGgugagga(서열 번호 2382), CAGgugagcc(서열 번호 1338), CAGgugacau(서열 번호 1324), AUGgcaagcu(서열 번호 4214), UCGguaauau(서열 번호 4215), CAGgcaacaa(서열 번호 4216), GGGguaggga(서열 번호 2257), CUGgucucgc(서열 번호 4217), UAGguaacga(서열 번호 4218), CGGguaaggu(서열 번호 4219), UAGguaaugc(서열 번호 4220), CAGgcaagaa(서열 번호 1099), ACAguaggua(서열 번호 4221), CAAguaugag(서열 번호 1049), GCUguucgaa(서열 번호 4222), AAGguuaugc(서열 번호 4223), GAUgugaguu(서열 번호 2136), CAGguggaga(서열 번호 1396), AGAguuaguu(서열 번호 4224), UGAgugugcg(서열 번호 4225), GAGguacagc(서열 번호 1907), CAGguaagac(서열 번호 1139), CAUgugcuuu(서열 번호 4226), AGGguguguu(서열 번호 4227), ACAguuaagg(서열 번호 4228), ACAgugaggg(서열 번호 4229), GAUguauacc(서열 번호 4230), UUAguaagcu(서열 번호 4231), CAGguaagau(서열 번호 1141), AGAgcugcgu(서열 번호 4232), GAGgcaaguu(서열 번호 1860), GAAguaagug(서열 번호 1819), AAGgugaaaa(서열 번호 4233), AAGguaccua(서열 번호 4234), GAGguaucag(서열 번호 4235), AUGguaugua(서열 번호 4236), AAGguaugaa(서열 번호 253), UUGgugagcc(서열 번호 4237), AAGguuagga(서열 번호 420), AGGguaugua(서열 번호 768), CAGguaccga(서열 번호 4238), AGAguaaacu(서열 번호 4239), AAGgugcaua(서열 번호 4240), AAGguaaugu(서열 번호 167), CCGgugugug(서열 번호 4241), AGGguaaauu(서열 번호 729), GGGguuuggc(서열 번호 4242), CAGguacacg(서열 번호 1164), UUGguaacca(서열 번호 4243), GAGgucaggu(서열 번호 1986), UCUguuggua(서열 번호 4244), CAGguuaguu(서열 번호 1458), UUGguauguc(서열 번호 4245), AAGgugcguc(서열 번호 4246), AGGguaagaa(서열 번호 733), UUUguaagcc(서열 번호 4247), AAGgucaggu(서열 번호 292), CUGguaaacu(서열 번호 4248), UCGguaauuu(서열 번호 4249), CUGguaggcu(서열 번호 4250), GAGgucugua(서열 번호 4251), GAGguacuuu(서열 번호 1922), CUGguaaagg(서열 번호 4252), CGGgugugug(서열 번호 1650), CAGguguggu(서열 번호 4253), UCGguacguc(서열 번호 4254), CAGgugccag(서열 번호 4255), GGGgugagaa(서열 번호 2275), ACAgcuagua(서열 번호 4256), AAGguauagc(서열 번호 4257), CUGguaggag(서열 번호 4258), GCUguacgua(서열 번호 4259), AAGguaaagg(서열 번호 128), CAAgcacgag(서열 번호 4260), CUAguaagac(서열 번호 4261), CCCguaagcg(서열 번호 4262), CAAgugugag(서열 번호 1078), AUGguaaggg(서열 번호 897), AAGgugaggg(서열 번호 345), CAAguaggua(서열 번호 1041), GGUguugcug(서열 번호 2321), GAGguacugu(서열 번호 1920), UAGguaagau(서열 번호 2484), CAGgugcgaa(서열 번호 1374), GAGguccagg(서열 번호 4263), UUGguauaca(서열 번호 2982), GGAgugagua(서열 번호 2226), GAGgugagau(서열 번호 2017), AAGguggggc(서열 번호 4264), CAGguaaacg(서열 번호 4265), UCGguaacuu(서열 번호 4266), CAGguaaauu(서열 번호 1128), GAGgugcgca(서열 번호 4267), ACUgugagua(서열 번호 643), ACGgugugac(서열 번호 4268), GUGguaaguc(서열 번호 2352), CAGguaggca(서열 번호 1215), CAGgucagca(서열 번호 1277), GUGguaugug(서열 번호 4269), AAAguaucug(서열 번호 4270), CGGguaugua(서열 번호 4271), AAGguaauaa(서열 번호 157), GAGgugggga(서열 번호 2060), GCUguaggug(서열 번호 2197), GAAgugaguu(서열 번호 1841), AAAguauuua(서열 번

호 4272), UAUguaagua(서열 번호 2653), ACGguaugag(서열 번호 4273), CUGgugagug(서열 번호 1761), AGAguaaaau(서열 번호 4274), GCUguauggc(서열 번호 4275), AUGguaaacc(서열 번호 879), GCAguaauaa(서열 번호 4276), UAAguauuua(서열 번호 4277), AAUgucagug(서열 번호 515), AUUgcaggag(서열 번호 4278), CCGguaagaa(서열 번호 4279), AAGgcaaguu(서열 번호 101), GAGguuuguc(서열 번호 4280), AAGguaacug(서열 번호 139), AAAguaugag(서열 번호 4281), GAUguuagua(서열 번호 4282), CAGguggguc(서열 번호 1414), AAGguaccga(서열 번호 4283), CCAguaauua(서열 번호 4284), GUGguaugcg(서열 번호 4285), AUGgugcgcu(서열 번호 4286), CAGgucuaug(서열 번호 4287), AAGguauuua(서열 번호 274), CUAguaagau(서열 번호 4288), AGAguaauuu(서열 번호 675), GAGguaacgu(서열 번호 4289), AAGguagcca(서열 번호 212), CUGgucccgg(서열 번호 4290), GAGguccuuc(서열 번호 4291), ACGgucaccc(서열 번호 4292), AAGguaauac(서열 번호 158), CAGgugcaug(서열 번호 1367), AUGguaauag(서열 번호 4293), UUUguaacac(서열 번호 4294), UGGguaugau(서열 번호 4295), CAGgccccc(서열 번호 4296), AGAguaguaa(서열 번호 4297), AGUguaagaa(서열 번호 814), GAAguauguu(서열 번호 1833), CAGgugugca(서열 번호 1434), UUGgugaggg(서열 번호 3003), UGGguugguu(서열 번호 4298), CAGguacgua(서열 번호 1184), GAGgugcggc(서열 번호 4299), UCUguacggg(서열 번호 4300), CGGgugcgug(서열 번호 4301), UACguaagug(서열 번호 2455), CAUguaagga(서열 번호 4302), CAGgugacgg(서열 번호 1329), GAUguaugcu(서열 번호 4303), UCUgcaauuc(서열 번호 4304), UGAguaaggc(서열 번호 2770), GAGguauauu(서열 번호 1952), AGAgugaguu(서열 번호 707), AAGguaagcu(서열 번호 148), UAGgugaagu(서열 번호 2580), CAGguuagua(서열 번호 1455), UAUguaagug(서열 번호 2655), UUGgugggggg(서열 번호 4305), UGAgcucaaa(서열 번호 4306), UCGguaugua(서열 번호 4307), UAAguaugcc(서열 번호 4308), AAUguaagua(서열 번호 489), CAGguuugca(서열 번호 4309), ACGgugagag(서열 번호 4310), CAGguguuuu(서열 번호 4311), GUGgugagcc(서열 번호 4312), AGGguacaua(서열 번호 4313), UAGguaaccc(서열 번호 4314), GUGgucagua(서열 번호 4315), CUGgugagcc(서열 번호 4316), CAGgugcuua(서열 번호 1390), AUAgucguga(서열 번호 4317), AUAgugagug(서열 번호 862), GAGgucaaaa(서열 번호 4318), CGUguagcuu(서열 번호 4319), CAGguguuug(서열 번호 4320), CAGguuggac(서열 번호 4321), CAGguaagcu(서열 번호 4322), AGGgucagaa(서열 번호 4323), CACguauguc(서열 번호 4324), CACgugagug(서열 번호 1098), GGGguacgga(서열 번호 4325), AAGgcaggac(서열 번호 4326), GAGgugaagc(서열 번호 4327), GAGguuugaa(서열 번호 4328), CAGguaagug(서열 번호 1148), CAGguaacca(서열 번호 1131), CAGguacucc(서열 번호 1189), AAGgugcuuu(서열 번호 371), GAGguaaaua(서열 번호 1873), GAGgcaggug(서열 번호 4329), GAGguucgga(서열 번호 4330), CAGguauuug(서열 번호 1270), CAGguaaaua(서열 번호 1125), CAGgugaugu(서열 번호 1354), CAGgugauac(서열 번호 4331), GAGgugaggc(서열 번호 2023), AGGgugggggg(서열 번호 4332), UAAguaaguu(서열 번호 2425), UGGgugaaca(서열 번호 4333), UAGguacugc(서열 번호 4334), CAGgcuccug(서열 번호 4335), AGGguaggca(서열 번호 753), CAGgugcccg(서열 번호 1371), GAGguacauc(서열 번호 4336), AGGgugugug(서열 번호 804), AAGguaguaa(서열 번호 231), UGGguaugag(서열 번호 2859), GGGgugugug(서열 번호 2294), CUAguaggug(서열 번호 4337), GAGgcaagga(서열 번호 4338), AAGgcaagac(서열 번호 4339), AAAgugcggu(서열 번호 4340), AAGguugguu(서열 번호 450), GAGguuaaug(서열 번호 4341), UUGgugaguc(서열 번호 3005), UCGguuagcu(서열 번호 2738), GCAguaagca(서열 번호 4342), AAGgcaagca(서열 번호 4343), ACAguaagcu(서열 번호 4344), GAGguaacag(서열 번호 1878), AAAguacgua(서열 번호 4345), GAGguaauac(서열 번호 1896), UUGguaggug(서열 번호 2980), CUGguuaguc(서열 번호 4346), GAGgugacgc(서열 번호 4347), ACAguaagga(서열 번호 4348), AAUguacuua(서열 번호 4349), GGGguacagu(서열 번호 4350), CGUguaugug(서열 번호 4351), UCCguagguu(서열 번호 4352), GAGguggucg(서열 번호 4353), UCAgugaguc(서열 번호 4354), AAAguaagca(서열 번호 15), GAGgucuggu(서열 번호 1999), GAGguaauua(서열 번호 4355), GUAguaagua(서열 번호 2323), AAGgugggga(서열 번호 382), UCUgugagca(서열 번호 4356), GAAguucgug(서열 번호 4357), ACGgugaggc(서열 번호 4358), UCAgugagua(서열 번호 2699), UAGguaguug(서열 번호 4359), GGUgucuggg(서열 번호 4360), GGGguaagug(서열 번호 2252), GAGguggguu(서열 번호 2066), UGUgugaguu(서열 번호 4361), CAUguaagua(서열 번호 1522), AAGguaggug(서열 번호 229), AAUguaggag(서열 번호 4362), GAGgcacguc(서열 번호 4363), CAAguacauu(서열 번호 4364), UUGguacaga(서열 번호 4365), GAGguaguag(서열 번호 1941), AAAgugaggg(서열 번호 57), UUGgucagug(서열 번호 4366), AGGgugaguc(서열 번호 796), CAGgugaaca(서열 번호 1317), GGUgugggcc(서열 번호 4367), CGGgugagcu(서열 번호 4368), GGGgugaguc(서열 번호 2283), ACAgugagag(서열 번호 4369), AGGgugaggu(서열 번호 794), GCUguaaguc(서열 번호 2194), AUAguagguu(서열 번호 4370), CAGgcaugug(서열 번호 1114), AAGguaaguu(서열 번호 156), CAGguccgug(서열 번호 4371), GAGgcaggua(서열 번호 4372), AUGguggaag(서열 번호 4373), AUGgugggcg(서열 번호 4374), GAGgugagaa(서열 번호 2014), AGUgugagca(서열 번호 832), UUGguaagua(서열 번호 2962), CAAguaagca(서열 번호 4375), GGUgugagcu(서열 번호 2313), CCCgugggua(서열 번호 4376), CAGguagaau(서열 번호 4377), CAGgcugagc(서열 번호 4378), CUGguggccc(서열 번호 4379), UGAguaagag(서열 번호 4380), CACguuagcu(서열 번호 4381),

AAGgugaguc(서열 번호 348), AAGguagcuc(서열 번호 4382), UCGgugaguu(서열 번호 4383), GAGgcccuuc(서열 번호 4384), CAGguuaugc(서열 번호 4385), CCUguaagcu(서열 번호 4386), CAGgucuccu(서열 번호 4387), UAGguaggcu (서열 번호 4388), GGGguagggg(서열 번호 4389), AAGguaguga(서열 번호 4390), GAGguuguug(서열 번호 4391), CAGguugguu(서열 번호 1489), AAAguaagcc(서열 번호 16), ACAgugagug(서열 번호 562), UGGgugugau(서열 번호 4392), CCCguaacua(서열 번호 4393), AAGguguugc(서열 번호 408), AAAgcuggug(서열 번호 4394), GAGguauagu(서열 번호 4395), ACGguaagag(서열 번호 4396), AUGguacggu(서열 번호 913), GAGgccaguu(서열 번호 4397), GAGguaugcg(서열 번호 1960), UCGgugggag(서열 번호 4398), AAGguggaua(서열 번호 372), CCAgugguggc(서열 번호 4399), AGGguaagug(서열 번호 742), UCUguagguc(서열 번호 4400), CAGgcaagga(서열 번호 1102), CGGguaauuu(서열 번호 1628), AUUgugaguc(서열 번호 1010), CAGguaaacc(서열 번호 1121), AAGgucaauu(서열 번호 4401), AAGgugaaua(서열 번호 327), GUCguaagaa(서열 번호 4402), GCGguaaguc(서열 번호 4403), CUGguagagc(서열 번호 4404), GAGgucgguc(서열 번호 4405), CAGguaaaca(서열 번호 1120), AAGgcaagga(서열 번호 98), CAGgucgucu(서열 번호 4406), GGGguagggc(서열 번호 4407), CUGguacuaa(서열 번호 1721), GAGguagcug(서열 번호 1929), CUUgucagcu(서열 번호 4408), UAGguaaggc(서열 번호 2489), CUGguauuac(서열 번호 4409), UAAguacguc(서열 번호 4410), AAGguaagcc(서열 번호 146), ACGgugaaag(서열 번호 4411), CCAgccaaua(서열 번호 4412), CAGguuuguc(서열 번호 4413), AAGguauaau(서열 번호 239), AAGgucuuag(서열 번호 4414), AGGgugagcu(서열 번호 791), AAGguuaggg(서열 번호 4415), CGGguaaauu(서열 번호 4416), CAGguaacgg(서열 번호 4417), AGAgugugua(서열 번호 4418), ACAguaaguu(서열 번호 549), GAUguaauuu(서열 번호 4419), GAGguaggga(서열 번호 1934), UUGgcaagug(서열 번호 2945), AAAgugagga(서열 번호 4420), AAGguagugc(서열 번호 234), AGAguaauuc(서열 번호 674), GGAguaaaua(서열 번호 4421), GUGguaccca(서열 번호 4422), CAGguauugc(서열 번호 4423), GAUgugaggg(서열 번호 4424), CAAguaaauc(서열 번호 1017), CAGgugucuc(서열 번호 1428), AAGguaacag(서열 번호 4425), UUGguaaaag(서열 번호 4426), CAGguaucau(서열 번호 1240), ACGgugagac(서열 번호 4427), CUGguaugac(서열 번호 4428), CAGguucacu(서열 번호 4429), GAGgugauca(서열 번호 4430), AGUguaaguc(서열 번호 4431), AACguaagua(서열 번호 4432), AAAgugagug(서열 번호 60), GAGguacagg(서열 번호 4433), CAAguaauga(서열 번호 4434), GAUguaagga(서열 번호 4435), UCAguucccc(서열 번호 4436), GCGguaagga(서열 번호 4437), UAGguacuaa (서열 번호 4438), AAGgugaaag(서열 번호 321), ACUguaagug(서열 번호 4439), UGGguaugug(서열 번호 2862), AUGguaacag(서열 번호 884), CAGguagggu(서열 번호 1219), ACAguaagug(서열 번호 548), AAGgugcucc(서열 번호 366), AAGgugugcu(서열 번호 4440), AAGgugguga(서열 번호 4441), ACGgugcgcc(서열 번호 4442), AAGguauugc(서열 번호 4443), GGGguaugug(서열 번호 2267), CAGgugggcu(서열 번호 1408), GAGguauguu(서열 번호 1968), AACgugaaua(서열 번호 4444), CAGguaaugg(서열 번호 1154), UAGguaugau(서열 번호 4445), CAGgcaggug(서열 번호 1108), GGGguugguc(서열 번호 4446), AAGguauggg(서열 번호 262), UAAgugaggc(서열 번호 4447), CAAgugaucg(서열 번호 4448), AAAguacggg(서열 번호 4449), AGAgcuacag(서열 번호 4450), GAGgugggaa(서열 번호 2054), CAGguacuuu(서열 번호 1195), GAGgugagag(서열 번호 2016), CAGguagguc(서열 번호 1221), UGGguacagc(서열 번호 4451), AAGgugucag(서열 번호 396), AAGgcaagaa(서열 번호 4452), GAGguaaaca(서열 번호 4453), AAGguaaagu(서열 번호 129), AAGguaguca(서열 번호 4454), CUGguauguc(서열 번호 4455), GAGguauggg(서열 번호 1963), AAGguauugu(서열 번호 273), CUGguacuga(서열 번호 4456), GAGguaagcu(서열 번호 1888), UGGgugggua(서열 번호 2883), CAGguucgug(서열 번호 4457), AAGguauggu(서열 번호 4458), CAGgugagca(서열 번호 1337), UGGguaaauu(서열 번호 2827), UGUguaggug(서열 번호 4459), UGUgugagcc(서열 번호 2921), CUGguaauau(서열 번호 4460), AAAguauguu(서열 번호 45), UGUguaagaa(서열 번호 2903), CUAgugagaa(서열 번호 4461), AGGguagguc(서열 번호 757), AAGgugggug(서열 번호 385), UCGguaagug(서열 번호 4462), AGUguaaaua(서열 번호 812), GAUguaagug(서열 번호 2122), AAGguuagug(서열 번호 424), UAGguaagca(서열 번호 2485), CAAgugagaa(서열 번호 1061), AGUguaagua(서열 번호 819), CAGgugaauc(서열 번호 1321), UGGgugagac(서열 번호 2868), AAGguagggc(서열 번호 224), CUGguuugug(서열 번호 1788), GCGguagggc(서열 번호 4463), GAGguaaucc(서열 번호 4464), AUUguaauaa(서열 번호 4465), CUGgugaaua(서열 번호 1748), AAGguuuaaa(서열 번호 4466), CCUguacugu(서열 번호 4467), GCGgugagcg(서열 번호 4468), AAGguaaucc(서열 번호 162), UAUgugagua(서열 번호 2671), CCCgugagug(서열 번호 1573), CAGgugcaga(서열 번호 1363), CAGgucaguu(서열 번호 1284), CAGguaggcu (서열 번호 4469), AAAguaagug(서열 번호 23), UAGguugguc(서열 번호 4470), CAGguugccu(서열 번호 4471), AAGguaugga(서열 번호 260), GGUguggacg(서열 번호 4472), AAAgugagaa(서열 번호 51), AGGgugagag(서열 번호 788), GAUguggcau(서열 번호 4473), UCGguaaggu(서열 번호 4474), GAGgugcguc(서열 번호 4475), CGGgugaguc(서열 번호 4476), AAGguacggg(서열 번호 190), GAGguucuug(서열 번호 4477), AAGgugcuug(서열 번호 4478), UAGguaugua(서열 번호 2551), AUGgucagca(서열 번호 4479), CGGguacuca(서열 번호 4480), AGGgugagga(서열 번호 792), AUCgugagua(서열 번호 869), UCAguaagua(서열 번호 2689), UAGguaaaua(서열 번호 2469), AAGguaauug

(서열 번호 170), GAAgucagug(서열 번호 1835), CAGguacaaa(서열 번호 1160), AAAguuaauc(서열 번호 4481), AGCgugagcg(서열 번호 4482), CCGgcuggug(서열 번호 4483), AGUguaauuu(서열 번호 4484), UGAgccacuc(서열 번호 4485), GGGgucugua(서열 번호 4486), AUGgcauguc(서열 번호 4487), CGGguaaaga(서열 번호 4488), AGGguagcau(서열 번호 4489), CGGguaggag(서열 번호 1631), GAGguucgug(서열 번호 4490), UAAguuauuc(서열 번호 4491), UAUguaagau(서열 번호 2650), AAGguaguuu(서열 번호 237), CAGgugguau(서열 번호 4492), GUGguaauga(서열 번호 2355), AAGgugauuu(서열 번호 359), CAGgugaagu(서열 번호 4493), GUAguaauua(서열 번호 4494), AUGguuggug(서열 번호 4495), CCAguaagug(서열 번호 1557), UAGgugagag(서열 번호 2589), AUGgugaggc(서열 번호 959), AAAguuagug(서열 번호 72), AAGgugccuu(서열 번호 4496), UAGguaugag(서열 번호 2546), CAGgugugac(서열 번호 1431), CUGguggguu(서열 번호 1774), AUGguaagga(서열 번호 896), UCUguaagaa(서열 번호 2740), UCCgugaguu(서열 번호 4497), AAAgcaggua(서열 번호 4498), UAUgugagug(서열 번호 2672), CAGguggagg(서열 번호 4499), CAGguuagac(서열 번호 4500), AUAguaagac(서열 번호 846), AAGguguugu(서열 번호 4501), GAGgucugug(서열 번호 4502), AAGguaagau(서열 번호 144), CAUguaaguu(서열 번호 1524), CUGguaauua(서열 번호 4503), CAGguaggcg(서열 번호 4504), AGAguaaguc(서열 번호 669), UGGgugagga(서열 번호 2872), AAUguaggua(서열 번호 4505), UAGguuagca(서열 번호 4506), GGGguaggua(서열 번호 2258), GAGguauugc(서열 번호 4507), AUUguacaca(서열 번호 4508), GAAguaggua(서열 번호 4509), GGAguaagcu(서열 번호 2212), UAGguaugug(서열 번호 2553), GAGgugaaua(서열 번호 2007), GAGgugggau(서열 번호 2056), AAGguaaucu(서열 번호 163), GGUgugaguu(서열 번호 4510), AACgugaguu(서열 번호 4511), GAGguaaccg(서열 번호 4512), UAGguaagga(서열 번호 2488), AUUguaagaa(서열 번호 4513), UGGgugagca(서열 번호 2870), AAGguaaggc(서열 번호 150), CCAguaucgu(서열 번호 4514), CCGgugggug(서열 번호 4515), GAGguagugu(서열 번호 4516), ACGgugggaa(서열 번호 4517), GAGgugaccu(서열 번호 2011), CACguaugua(서열 번호 4518), AGGgugggga(서열 번호 799), AAUguaaguc(서열 번호 490), AAAguuaagu(서열 번호 70), CAUgugagug(서열 번호 1541), AGAguauguc(서열 번호 694), GCGguaugac(서열 번호 4519), CGGgugaguu(서열 번호 1643), CCGguauuuu(서열 번호 4520), GAGguagaac(서열 번호 4521), UAGguaugaa(서열 번호 2545), CAGgcgcgug(서열 번호 4522), CAAguaaguc(서열 번호 1027), AGUguaagau(서열 번호 816), AAGguucuac(서열 번호 4523), CCAguaagua(서열 번호 1555), GAGguagcag(서열 번호 4524), CAGgucuguu(서열 번호 1312), CAGguacaau(서열 번호 1162), CCGguaaaga(서열 번호 1574), UAAgugcugu(서열 번호 4525), AGGgugagaa(서열 번호 786), CUCguaaggu(서열 번호 4526), CAGgucagcu(서열 번호 4527), CAGguaaggc(서열 번호 1144), AGGgugcagg(서열 번호 4528), GAGgugaaac(서열 번호 4529), AGGguaagua(서열 번호 740), AAUguaugcc(서열 번호 4530), AAGguaagca(서열 번호 145), ACGguacggu(서열 번호 587), AAGguaauga(서열 번호 164), UCUgcucaau(서열 번호 4531), ACGguaaugu(서열 번호 4532), AAGguaguug(서열 번호 4533), ACGguaagug(서열 번호 580), CAGgugauga(서열 번호 4534), GAGguaacac(서열 번호 4535), GAGguaggua(서열 번호 1937), CAGguaccuu(서열 번호 1179), CAGguaauaa(서열 번호 1150), UUGgugggug(서열 번호 3016), CUGguaauga(서열 번호 1710), UAGguaaguc(서열 번호 2492), AGGgugugac(서열 번호 4536), GAGgcaauaa(서열 번호 4537), GUGguaaagc(서열 번호 4538), CUGgugggcg(서열 번호 4539), GAUguauguu(서열 번호 2128), AGGgugagac(서열 번호 787), UCGgucagca(서열 번호 4540), AUGgugauua(서열 번호 4541), CGAgugugua(서열 번호 4542), CAGguuggug(서열 번호 1488), AGCgcaagua(서열 번호 4543), UGGguacguu(서열 번호 4544), GAGguauuug(서열 번호 1974), AGUguacaua(서열 번호 4545), AUGguaagua(서열 번호 898), ACAguagguu(서열 번호 4546), AAGgugagag(서열 번호 337), UUGgugaagu(서열 번호 4547), AAAguaugua(서열 번호 43), UGGguaagga(서열 번호 4548), UAGgugccuu(서열 번호 4549), 및 CCUgugggug(서열 번호 4550).

[0304] 추가의 예시적인 유전자 서열 및 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 다음을 포함한다. UCCguaaguu(서열 번호 4551), GUGguaaacg(서열 번호 4552), CGGgugcggu(서열 번호 4553), CAUguacuuc(서열 번호 4554), AGAguaaagg(서열 번호 4555), CGCgugagua(서열 번호 4556), AGAgugggca(서열 번호 4557), AGAguaagcc(서열 번호 4558), AGAguaaaca(서열 번호 4559), GUGguuauga(서열 번호 4560), AGGguaauaa(서열 번호 4561), UGAguaagac(서열 번호 4562), AGAguuuguu(서열 번호 4563), CGGgucugca(서열 번호 4564), CAGguaaguc(서열 번호 4565), AAGguagaau(서열 번호 4566), CAGgucccuc(서열 번호 4567), AGAguaaugg(서열 번호 4568), GAGgucuaag(서열 번호 4569), AGAguagagu(서열 번호 4570), AUGgucagua(서열 번호 4571), GAGgccuggg(서열 번호 4572), AAGguguggc(서열 번호 4573), AGAgugaucu(서열 번호 4574), AAGguaucca(서열 번호 4575), UUCguaagua(서열 번호 4576), UAAgugggug(서열 번호 4577), GCCgugaacg(서열 번호 4578), GAGguugugg(서열 번호 4579), UAUguaugca(서열 번호 4580), UGUguaacaa(서열 번호 4581), AGGguauuag(서열 번호 4582), UGAguauauc(서열 번호 4583), AGAguuugug(서열 번호 4584), GAGgucgcug(서열 번호 4585), GAGgucaucg(서열 번호 4586), ACGguaaagc(서열 번호 4587), UGAguacuug(서열 번호 4588), CGAgucgccg(서열 번

호 4589), CUGguacguc(서열 번호 4590), AGGguauugc(서열 번호 4591), GAAgugaaug(서열 번호 4592), CAGaugaguc(서열 번호 4593), UGGguauugg(서열 번호 4594), UGAguaaaga(서열 번호 4595), GUGguuccug(서열 번호 4596), UGAgcaagua(서열 번호 4597), UAUguaagag(서열 번호 4598), AAGgucuugc(서열 번호 4599), AAAgcaugug(서열 번호 4600), AGAguacagu(서열 번호 4601), GUGguaaucc(서열 번호 4602), CAGguagagg(서열 번호 4603), AAGguacaac(서열 번호 4604), UGGgcagcau(서열 번호 4605), CCGgucauca(서열 번호 4606), CCGguuugua(서열 번호 4607), UGAguaaggg(서열 번호 4608), GAAguaugua(서열 번호 4609), GGGguagcuc(서열 번호 4610), GCUguacaua(서열 번호 4611), CUGgucucuu(서열 번호 4612), GUGguaaaug(서열 번호 4613), AUCguaagug(서열 번호 4614), GAGgcaugua(서열 번호 4615), AAGgucuccc(서열 번호 4616), UGGgugcguu(서열 번호 4617), UGUguagguu(서열 번호 4618), GAAgugagca(서열 번호 4619), GGUguaauuu(서열 번호 4620), CUGgugaaau(서열 번호 4621), AUCguaaguc(서열 번호 4622), AGAguaaucc(서열 번호 4623), GGAguagguc(서열 번호 4624), GAGguaccaa(서열 번호 4625), CUUguaggug(서열 번호 4626), AAGguauaag(서열 번호 4627), AGAguuggua(서열 번호 4628), AUGguuugug(서열 번호 4629), UGGgucagau(서열 번호 4630), AGAguaggac(서열 번호 4631), AGAguagugu(서열 번호 4632), AGAguaggag(서열 번호 4633), CAGgucucua(서열 번호 4634), AAGguggaug(서열 번호 4635), UGGguaucaa(서열 번호 4636), GAUguaugga(서열 번호 4637), AAGguguuuc(서열 번호 4638), GCAguguaaa(서열 번호 4639), UUAguaugua(서열 번호 4640), UCUguaugca(서열 번호 4641), AAUguaaaau(서열 번호 4642), AGAguaaauu(서열 번호 4643), GGGguacuuu(서열 번호 4644), GAAguuugau(서열 번호 4645), AAAguagauu(서열 번호 4646), UGUguagagu(서열 번호 4647), UGGguaagcg(서열 번호 4648), CGGguucagg(서열 번호 4649), AGGguacgac(서열 번호 4650), UCGguaagaa(서열 번호 4651), AGGguuggca(서열 번호 4652), AAAguacagu(서열 번호 4653), UAAguuaagg(서열 번호 4654), AUGguaaugu(서열 번호 4655), GUGguuuuac(서열 번호 4656), AGAguaacaa(서열 번호 4657), AAGguagccc(서열 번호 4658), GCGgugaggc(서열 번호 4659), AUGguucagc(서열 번호 4660), AAGguacuua(서열 번호 4661), AAGguccgug(서열 번호 4662), UAGguaagcg(서열 번호 4663), AUGguaccuu(서열 번호 4664), GCCguggugg(서열 번호 4665), CUGgugcguc(서열 번호 4666), CAGguggaaa(서열 번호 4667), AAAgucugua(서열 번호 4668), GAGguaaccc(서열 번호 4669), AGAguauggg(서열 번호 4670), UAUgccccug(서열 번호 4671), AAGgugccag(서열 번호 4672), ACGgugcggc(서열 번호 4673), AGGguacuga(서열 번호 4674), AGAguaagcg(서열 번호 4675), CUGgcaaggg(서열 번호 4676), CCAgugugug(서열 번호 4677), GAGguagacg(서열 번호 4678), CGGgugcggg(서열 번호 4679), GAUguaagcu(서열 번호 4680), AUUguauuua(서열 번호 4681), UGCgugagug(서열 번호 4682), CUGgucuaua(서열 번호 4683), GAGgugcuag(서열 번호 4684), GAGgugccau(서열 번호 4685), CAGguacguc(서열 번호 4686), GAGguucagc(서열 번호 4687), AACguaagaa(서열 번호 4688), AGAguaguac(서열 번호 4689), AAGguaacgg(서열 번호 4690), UAGgugugac(서열 번호 4691), CCGguaauag(서열 번호 4692), CAGguaccag(서열 번호 4693), UUUguaauug(서열 번호 4694), AAUguacgaa(서열 번호 4695), CAGguaauga(서열 번호 4696), AUCgucaagg(서열 번호 4697), CUGguagaug(서열 번호 4698), GGGgugcagu(서열 번호 4699), AGUgugagaa(서열 번호 4700), GGGguuuuau(서열 번호 4701), CCUguccccu(서열 번호 4702), AUUgugaagu(서열 번호 4703), AAGguaaacg(서열 번호 4704), UACgucgugg(서열 번호 4705), AAGgugccau(서열 번호 4706), GGGgucccag(서열 번호 4707), UAUguauggu(서열 번호 4708), CGGguaauua(서열 번호 4709), CGGguacucc(서열 번호 4710), CAGgugacuu(서열 번호 4711), AGUguggguu(서열 번호 4712), AGAguauggc(서열 번호 4713), AAGgccaaca(서열 번호 4714), AAAgcaagua(서열 번호 4715), UCAguagguc(서열 번호 4716), GUGguggcgg(서열 번호 4717), CAUguauccu(서열 번호 4718), UCGgugagcc(서열 번호 4719), AUAguugggu(서열 번호 4720), AAUguuagcu(서열 번호 4721), AUGgugaaug(서열 번호 4722), CGGguaaugu(서열 번호 4723), UCUguaggug(서열 번호 4724), CCGgugaggc(서열 번호 4725), UGAguccacu(서열 번호 4726), CUAguaagag(서열 번호 4727), CGGgugggggc(서열 번호 4728), CGAguaagca(서열 번호 4729), UGUgccaauu(서열 번호 4730), UCGguaagcc(서열 번호 4731), UAUguaggug(서열 번호 4732), UUGgugggcc(서열 번호 4733), GAGgcugggc(서열 번호 4734), AGAguaacuu(서열 번호 4735), ACGguagguc(서열 번호 4736), CAGgcccaga(서열 번호 4737), CCGgugggguu(서열 번호 4738), AAGgugacgg(서열 번호 4739), GGGguacagc(서열 번호 4740), CAUguaaguc(서열 번호 4741), AUUgugagaa(서열 번호 4742), UGUguaagga(서열 번호 4743), UUUguaagau(서열 번호 4744), AGGgucauuu(서열 번호 4745), UGGguuuguu(서열 번호 4746), CGAguaagcc(서열 번호 4747), GUGgugugua(서열 번호 4748), AUGguauaac(서열 번호 4749), UGGguacgua(서열 번호 4750), AAAguagagu(서열 번호 4751), UCGguaacug(서열 번호 4752), AGAguaauga(서열 번호 4753), AUGguggguc(서열 번호 4754), AGAguaauau(서열 번호 4755), CAGguacugg(서열 번호 4756), UAAgucaguu(서열 번호 4757), GCGguagaga(서열 번호 4758), AAGgugaugg(서열 번호 4759), ACAguauguu(서열 번호 4760), GAUguacguc(서열 번호 4761), UAGguuucuc(서열 번호 4762), GAGgcauggg(서열 번호 4763), AUAgcuaagu(서열 번호 4764), GUAgucugua(서열 번호 4765), AAGgugaacg(서열 번호 4766), GUGguggucg(서열 번호 4767),

GAGguugauc(서열 번호 4768), UGAguggguu(서열 번호 4769), ACUguacgug(서열 번호 4770), CUGgugacug(서열 번호 4771), CAAguuaagc(서열 번호 4772), GAGguaccca(서열 번호 4773), AACguaacuu(서열 번호 4774), CAGguuacua(서열 번호 4775), AGAguuaguc(서열 번호 4776), UGGgcacguc(서열 번호 4777), AGUguauggu(서열 번호 4778), AAGguugcaa(서열 번호 4779), CAGguuguua(서열 번호 4780), AAGgcauccc(서열 번호 4781), GAUguaaggc(서열 번호 4782), AGGguacggg(서열 번호 4783), GAGgucaaag(서열 번호 4784), CAAgugagcg(서열 번호 4785), AGAguaaucu(서열 번호 4786), UCGguagcug(서열 번호 4787), AAAguaguag(서열 번호 4788), CAGguucguc(서열 번호 4789), CGUguaugaa(서열 번호 4790), AGUguaaaaa(서열 번호 4791), AAGgucucac(서열 번호 4792), UAGguggagc(서열 번호 4793), UGAguaggug(서열 번호 4794), AGAguaugcc(서열 번호 4795), GAGguugcau(서열 번호 4796), CAAguaagag(서열 번호 4797), UCUgugugcc(서열 번호 4798), GAGgugaugc(서열 번호 4799), GGGgugauaa(서열 번호 4800), CCCgugagcc(서열 번호 4801), AGAguaacug(서열 번호 4802), GCGguaagua(서열 번호 4803), AGAguacauc(서열 번호 4804), UCGgucuggg(서열 번호 4805), UAAguaucuc(서열 번호 4806), GGCguagguu(서열 번호 4807), AGAguacgcc(서열 번호 4808), GAUgucuucu(서열 번호 4809), AGGgcaaggu(서열 번호 4810), CGAguaugau(서열 번호 4811), AUGguagagu(서열 번호 4812), CAAguacgag(서열 번호 4813), UCGguaugau(서열 번호 4814), CCGguguguu(서열 번호 4815), AGGgucugug(서열 번호 4816), GGAguaggcu(서열 번호 4817), AAGgucuaug(서열 번호 4818), GCAgugcgug(서열 번호 4819), UGGgugagaa(서열 번호 4820), AGGguaaagu(서열 번호 4821), GAGguaggac(서열 번호 4822), CUAguaagca(서열 번호 4823), UUAguaggcu(서열 번호 4824), CUGgugggau(서열 번호 4825), CUGguuagua(서열 번호 4826), AAGguacgug(서열 번호 4827), CGGgugagau(서열 번호 4828), AAGgugcaug(서열 번호 4829), AAUgugggcu(서열 번호 4830), CAGguugacu(서열 번호 4831), CAGguuacag(서열 번호 4832), GCGguaacau(서열 번호 4833), AUUgucaguc(서열 번호 4834), CAAguauaca(서열 번호 4835), GAUguccgcc(서열 번호 4836), AAGgugcgga(서열 번호 4837), AACguaagag(서열 번호 4838), UGGguuggua(서열 번호 4839), CAAguguaag(서열 번호 4840), GUGguaacgu(서열 번호 4841), CUGgugauca(서열 번호 4842), AGGguggggc(서열 번호 4843), UCGguaaaga(서열 번호 4844), CAGguacacc(서열 번호 4845), CGGguaaggg(서열 번호 4846), CAAguuugcu(서열 번호 4847), ACAgugcgug(서열 번호 4848), UUGguauggg(서열 번호 4849), GAGgcucauc(서열 번호 4850), CUGguaauag(서열 번호 4851), AUGguggaua(서열 번호 4852), UCAgugaauu(서열 번호 4853), AAUguaauua(서열 번호 4854), GCAgucuaaa(서열 번호 4855), AAGguauucu(서열 번호 4856), GAGgucauca(서열 번호 4857), UGGguccaug(서열 번호 4858), AGAguuugua(서열 번호 4859), AGGguagacu(서열 번호 4860), AAGguaggac(서열 번호 4861), UGUguguuga(서열 번호 4862), UCAguacgug(서열 번호 4863), AUGgucucuc(서열 번호 4864), UGAguuagua(서열 번호 4865), UGAguaaagu(서열 번호 4866), GAGgugaccg(서열 번호 4867), GAGguauauc(서열 번호 4868), CAGgugccau(서열 번호 4869), AGAgugguga(서열 번호 4870), GUUguaagaa(서열 번호 4871), AGAguaaaua(서열 번호 4872), AGGgugaagg(서열 번호 4873), CUGguagauu(서열 번호 4874), GAGguucagg(서열 번호 4875), AGGgucuuca(서열 번호 4876), CUGguaaccu(서열 번호 4877), ACAguacuga(서열 번호 4878), AGAguggguc(서열 번호 4879), AUGguaugag(서열 번호 4880), AAGguuauau(서열 번호 4881), AGAguauagu(서열 번호 4882), AAAguaugaa(서열 번호 4883), UAGguggcua(서열 번호 4884), ACCguauggg(서열 번호 4885), AAAguauaau(서열 번호 4886), UUUguauggc(서열 번호 4887), GGGgucgcgu(서열 번호 4888), GUGgugguuu(서열 번호 4889), CAGguuugac(서열 번호 4890), GGAguaggcg(서열 번호 4891), GAGguacccu(서열 번호 4892), AUGgugugca(서열 번호 4893), GUGguuggug(서열 번호 4894), AAAguaugcu(서열 번호 4895), UAAguuacau(서열 번호 4896), ACAguaugag(서열 번호 4897), GGAguauguu(서열 번호 4898), UUUgugagaa(서열 번호 4899), AAUgugcguu(서열 번호 4900), CAGguagagu(서열 번호 4901), AUGguguuaa(서열 번호 4902), CAUgugcguc(서열 번호 4903), AUAguuggau(서열 번호 4904), GAGguacgua(서열 번호 4905), GUUgugagaa(서열 번호 4906), CAAguacauc(서열 번호 4907), GAGguaguuu(서열 번호 4908), ACUguacaga(서열 번호 4909), CCGguuguga(서열 번호 4910), UGGgucagug(서열 번호 4911), GUAguaagaa(서열 번호 4912), GACguacuuu(서열 번호 4913), AGAgucaguc(서열 번호 4914), UAGguuaguu(서열 번호 4915), AGGgcagcag(서열 번호 4916), AAGguccuac(서열 번호 4917), AAUguaauug(서열 번호 4918), CAGgugcggg(서열 번호 4919), CUGguaaugg(서열 번호 4920), CAAguagccc(서열 번호 4921), GAAgucaguu(서열 번호 4922), ACAguaauug(서열 번호 4923), UUAguuagua(서열 번호 4924), CCUguauuuu(서열 번호 4925), AUCguaagaa(서열 번호 4926), CCAgugagca(서열 번호 4927), GAAguaaggc(서열 번호 4928), UGAgugggua(서열 번호 4929), UCAgugguag(서열 번호 4930), UCUguacagg(서열 번호 4931), CGAgugagug(서열 번호 4932), UCCguaugug(서열 번호 4933), CAUgccguuu(서열 번호 4934), AAAgugacuu(서열 번호 4935), AGAguaggca(서열 번호 4936), GAAguaagag(서열 번호 4937), CAGgcagguu(서열 번호 4938), UUGguagagc(서열 번호 4939), AAGguggaaa(서열 번호 4940), GAGgcagguc(서열 번호 4941), AUGguacgac(서열 번호 4942), AGGguaggaa(서열 번호 4943), AGGguaggua(서열 번호 4944), UUGguaaggu(서열 번호 4945), AUGguacaga(서열 번

호 4946), CAGguagagc(서열 번호 4947), UAGguaaggu(서열 번호 4948), GGGguuagag(서열 번호 4949), AAGguaucaa(서열 번호 4950), GAGguagccc(서열 번호 4951), CAGgugccuc(서열 번호 4952), GCAguaagag(서열 번호 4953), ACGguagagu(서열 번호 4954), UGGguaaugg(서열 번호 4955), CUGgucaguu(서열 번호 4956), GUGguacauu(서열 번호 4957), AAAguagguu(서열 번호 4958), AAGgccaaga(서열 번호 4959), CGGgugggca(서열 번호 4960), ACGguccggg(서열 번호 4961), CGAguaugag(서열 번호 4962), CUGguaugcc(서열 번호 4963), GAGguggaug(서열 번호 4964), CAGgccuuuc(서열 번호 4965), AAAguacauc(서열 번호 4966), AAAguaauca(서열 번호 4967), GAGguaacug(서열 번호 4968), CUGguaaaga(서열 번호 4969), CGUguaagca(서열 번호 4970), UGGgcaagua(서열 번호 4971), GCGguggcga(서열 번호 4972), GAGguggccg(서열 번호 4973), AUUgcaugca(서열 번호 4974), ACGgugacug(서열 번호 4975), CAGgucagau(서열 번호 4976), AGAguaacuc(서열 번호 4977), UGAguaacag(서열 번호 4978), AAGguacccg(서열 번호 4979), AGGguaggcu(서열 번호 4980), GGGgcaggac(서열 번호 4981), CCUguaagug(서열 번호 4982), AUUguaagug(서열 번호 4983), ACUguacgag(서열 번호 4984), GUAguagugu(서열 번호 4985), AGAguaugag(서열 번호 4986), UCAguguggg(서열 번호 4987), UGGguauaua(서열 번호 4988), UAGguagcua(서열 번호 4989), GGGguaaaga(서열 번호 4990), AGGguuacuu(서열 번호 4991), CAUguaaaug(서열 번호 4992), GGAguaguaa(서열 번호 4993), CAGgucaauc(서열 번호 4994), CGGguuagug(서열 번호 4995), UAGguacaug(서열 번호 4996), UAGguuaaga(서열 번호 4997), UGGguaccuu(서열 번호 4998), CGGguggaca(서열 번호 4999), CAGgucuuac(서열 번호 5000), AAGguggagc(서열 번호 5001), AUGguaacca(서열 번호 5002), UCGguaaguu(서열 번호 5003), UAUguacaaa(서열 번호 5004), AAUguagauu(서열 번호 5005), GUAgcuagua(서열 번호 5006), AAGguauugg(서열 번호 5007), GAGgucuuug(서열 번호 5008), GAAguucagg(서열 번호 5009), UGGguaucac(서열 번호 5010), AGAguacugg(서열 번호 5011), CAGguuaaug(서열 번호 5012), AGGguacgug(서열 번호 5013), AGGgcacagg(서열 번호 5014), CUGguuaguu(서열 번호 5015), UUGguacgag(서열 번호 5016), ACGgugauca(서열 번호 5017), CCUgugagag(서열 번호 5018), GAGgugaagu(서열 번호 5019), AAGguacauc(서열 번호 5020), UCUguaugug(서열 번호 5021), UUGguggaag(서열 번호 5022), UGGgcagguu(서열 번호 5023), GAAguggagc(서열 번호 5024), ACAguaagac(서열 번호 5025), CGGguaccaa(서열 번호 5026), CAAguacguc(서열 번호 5027), AGAgugaggg(서열 번호 5028), CGGguaagaa(서열 번호 5029), AAUguaggug(서열 번호 5030), AUCgugugcu(서열 번호 5031), UAGgucaugg(서열 번호 5032), CAGguuuuga(서열 번호 5033), AAGgcaugca(서열 번호 5034), GAGgugcugc(서열 번호 5035), AAGguuaaua(서열 번호 5036), CAGguucauc(서열 번호 5037), GCGguaggug(서열 번호 5038), GACgugagua(서열 번호 5039), CAGgucuacu(서열 번호 5040), UUGguaugag(서열 번호 5041), AGCgugggca(서열 번호 5042), AUGguaaggu(서열 번호 5043), AUGguaccuc(서열 번호 5044), UUGguauggu(서열 번호 5045), UAUguaugaa(서열 번호 5046), UGGguauggg(서열 번호 5047), GAUguaaaua(서열 번호 5048), CCGguaaguu(서열 번호 5049), GAGgucugaa(서열 번호 5050), GAGgugcgag(서열 번호 5051), CUGgucagcc(서열 번호 5052), CAGguuuugu(서열 번호 5053), CGGguggugu(서열 번호 5054), UAAguuagua(서열 번호 5055), UUUgugugug(서열 번호 5056), CAGguuaacc(서열 번호 5057), UUGguacuuu(서열 번호 5058), GCUguaaggc(서열 번호 5059), AGGguggcug(서열 번호 5060), GAUguaaaaa(서열 번호 5061), AAGgucaaaa(서열 번호 5062), CAGguagcgc(서열 번호 5063), CAGguuuggc(서열 번호 5064), GAGgugguuu(서열 번호 5065), CGGguaaaua(서열 번호 5066), CUGguucggu(서열 번호 5067), GGAgugagcc(서열 번호 5068), AAGgugcgcg(서열 번호 5069), GAAguacauc(서열 번호 5070), AGUgucugua(서열 번호 5071), CCCgugagcu(서열 번호 5072), GAGguucaca(서열 번호 5073), CUAgugggua(서열 번호 5074), GAGguaacua(서열 번호 5075), UCGguauguc(서열 번호 5076), UAAguauuug(서열 번호 5077), CAGguaagcg(서열 번호 5078), GAGgugguaa(서열 번호 5079), CGAguaagag(서열 번호 5080), CCGguaagcu(서열 번호 5081), GAGgucuugu(서열 번호 5082), AAGguggguc(서열 번호 5083), CACguaagug(서열 번호 5084), AGUguaauga(서열 번호 5085), AAAgugugua(서열 번호 5086), GGAgugccaa(서열 번호 5087), CACgugaguu(서열 번호 5088), AAGguuggau(서열 번호 5089), UAUguaaaua(서열 번호 5090), CUGguaggaa(서열 번호 5091), UAUguaaacu(서열 번호 5092), AAUguauuuu(서열 번호 5093), CUGgcaagug(서열 번호 5094), UGUgugguau(서열 번호 5095), UAUguauguu(서열 번호 5096), UUGgugacuc(서열 번호 5097), GGAguaaggu(서열 번호 5098), AAGguagaug(서열 번호 5099), UGGguagggu(서열 번호 5100), AAUguaauuc(서열 번호 5101), GUGguauggc(서열 번호 5102), GGAguggguu(서열 번호 5103), AGGguaccac(서열 번호 5104), UAGgugacag(서열 번호 5105), ACAguaggca(서열 번호 5106), AUGguuugaa(서열 번호 5107), GCAguaacua(서열 번호 5108), CCGguaggua(서열 번호 5109), AGAguaggcc(서열 번호 5110), AAGguugaca(서열 번호 5111), CUGgugugua(서열 번호 5112), GAAgucuguc(서열 번호 5113), UGGgcucgga(서열 번호 5114), CAGguagccu(서열 번호 5115), AGAguaggua(서열 번호 5116), UAAguauguc(서열 번호 5117), CUGguauauc(서열 번호 5118), GAGgugugu(서열 번호 5119), AUGgugcaug(서열 번호 5120), AAGguacgcc(서열 번호 5121), UGAguaacua(서열 번호 5122), GAGgugacag(서열 번호 5123), GUUguccugu(서열 번호 5124),

UUGgugucuu(서열 번호 5125), AAUgugaagg(서열 번호 5126), UUGguggaua(서열 번호 5127), UAGgugugu(서열 번호 5128), CUGgcaaguu(서열 번호 5129), GCAguaagau(서열 번호 5130), GCGguggaaa(서열 번호 5131), UGCguccagc(서열 번호 5132), AAAguggagu(서열 번호 5133), CGUgugagcc(서열 번호 5134), AGAguacugu(서열 번호 5135), CAGguauagc(서열 번호 5136), UACguaagga(서열 번호 5137), AAGgucuuua(서열 번호 5138), AAGguggucu(서열 번호 5139), GGGguaaauu(서열 번호 5140), UCAgugagga(서열 번호 5141), AGAguacguu(서열 번호 5142), GAGgucguca(서열 번호 5143), UAGguuugau(서열 번호 5144), CAUguaaacc(서열 번호 5145), AAGguggcac(서열 번호 5146), CAGguagaug(서열 번호 5147), AACguaaaag(서열 번호 5148), UAGgucucug(서열 번호 5149), AUAguaggug(서열 번호 5150), UAGgcaagag(서열 번호 5151), UAGgcacggc(서열 번호 5152), AAGgucuuca(서열 번호 5153), CCAguaugcu(서열 번호 5154), CAAgugaguu(서열 번호 5155), CAGgucucaa(서열 번호 5156), CAGguuacau(서열 번호 5157), GGAgugagca(서열 번호 5158), AGAguacgca(서열 번호 5159), CUGguguugg(서열 번호 5160), AAGguacuca(서열 번호 5161), CUAguaaggg(서열 번호 5162), AGAguaaaag(서열 번호 5163), AAGguaacga(서열 번호 5164), CUGguccccg(서열 번호 5165), UAAguauggg(서열 번호 5166), GAGgucgagc(서열 번호 5167), UUGguauaua(서열 번호 5168), AAAgucaagg(서열 번호 5169), AAGgucuagg(서열 번호 5170), CGAguagguc(서열 번호 5171), AGGguucguu(서열 번호 5172), GAGgcaggcc(서열 번호 5173), CUAguauuac(서열 번호 5174), ACGguaugug(서열 번호 5175), UAGgugguuc(서열 번호 5176), AGAguauaac(서열 번호 5177), UUGgugcguc(서열 번호 5178), ACCguuaucu(서열 번호 5179), CCAgugauga(서열 번호 5180), GAAguaugca(서열 번호 5181), GAAguauggc(서열 번호 5182), CCGguaggac(서열 번호 5183), AAUguaagca(서열 번호 5184), AGAguaauug(서열 번호 5185), AGGguugguu(서열 번호 5186), GUGguaggag(서열 번호 5187), AAGgcaguuu(서열 번호 5188), CAAguaagcc(서열 번호 5189), CUGgcaagua(서열 번호 5190), CAGgcaugau(서열 번호 5191), AGGguaauug(서열 번호 5192), GGGguaaccu(서열 번호 5193), AAAguaacua(서열 번호 5194), UAGgucugcc(서열 번호 5195), ACGguaugaa(서열 번호 5196), AGUguauggg(서열 번호 5197), UGGguuggca(서열 번호 5198), UAGguaaacu(서열 번호 5199), AGAgugggua(서열 번호 5200), AGAguauuug(서열 번호 5201), AGUguaggaa(서열 번호 5202), CUUguacgua(서열 번호 5203), GAUgugagau(서열 번호 5204), CAGgcagcca(서열 번호 5205), AAGgucacug(서열 번호 5206), AAGgucugac(서열 번호 5207), UAGguuccuu(서열 번호 5208), CUGgugcuuu(서열 번호 5209), UGAguuggug(서열 번호 5210), UUGgugggau(서열 번호 5211), UGAguagggu(서열 번호 5212), UCGgugaggu(서열 번호 5213), AAAguaaaga(서열 번호 5214), AAGgcaaguc(서열 번호 5215), CGGguaaagc(서열 번호 5216), AAAguuaguu(서열 번호 5217), UUAguaagca(서열 번호 5218), GAGgucacau(서열 번호 5219), UAAgugguau(서열 번호 5220), UAGgugcuuu(서열 번호 5221), GGAguaggca(서열 번호 5222), UGAguaagga(서열 번호 5223), CAGguggagc(서열 번호 5224), GAUguagaag(서열 번호 5225), AAUgccugcc(서열 번호 5226), AUGguaaggc(서열 번호 5227), UGGguaauau(서열 번호 5228), CUGguaccuc(서열 번호 5229), CACgugagcc(서열 번호 5230), UGAguuugug(서열 번호 5231), CCGguagugu(서열 번호 5232), AAAgugacaa(서열 번호 5233), GAAguggguu(서열 번호 5234), CAGgugcagc(서열 번호 5235), GAGgugggcc(서열 번호 5236), UAUgugcguc(서열 번호 5237), GGGguacugg(서열 번호 5238), CUGguagguu(서열 번호 5239), UUGgcauguu(서열 번호 5240), AAUguaauac(서열 번호 5241), UAGgccggug(서열 번호 5242), AGAgucagua(서열 번호 5243), UAAguaaauc(서열 번호 5244), CAGguuccuc(서열 번호 5245), UAGguacgau(서열 번호 5246), AGAguuagug(서열 번호 5247), GCAguaagug(서열 번호 5248), AGGgugguag(서열 번호 5249), GGAguaaugu(서열 번호 5250), GAUguaaguc(서열 번호 5251), CCAguuucgu(서열 번호 5252), AAGguucggg(서열 번호 5253), AUGguggagu(서열 번호 5254), AAGguaccgg(서열 번호 5255), GAAgugcgaa(서열 번호 5256), UGGgucaguu(서열 번호 5257), AAGguguaga(서열 번호 5258), UGGguaggcc(서열 번호 5259), CCAgugaguc(서열 번호 5260), AAGgucacuu(서열 번호 5261), AGCgugaggc(서열 번호 5262), UCCgugguaa(서열 번호 5263), AGAguacuua(서열 번호 5264), GGGgucagau(서열 번호 5265), AAGguggacc(서열 번호 5266), AGAgugagcg(서열 번호 5267), AGAgucagau(서열 번호 5268), UAAguauuac(서열 번호 5269), AGAguauuuc(서열 번호 5270), AGAguucagc(서열 번호 5271), AUGgugaagu(서열 번호 5272), UAGgugaucc(서열 번호 5273), GGAguaagau(서열 번호 5274), UAGguaccaa(서열 번호 5275), AGAguugguc(서열 번호 5276), GAAgugagac(서열 번호 5277), AUCguagguu(서열 번호 5278), GAGguacgcu(서열 번호 5279), ACGguaaggg(서열 번호 5280), CAGgcauguc(서열 번호 5281), UUAguaagau(서열 번호 5282), UGAguagguu(서열 번호 5283), AGGguacgaa(서열 번호 5284), ACGguauguu(서열 번호 5285), AGGguacugu(서열 번호 5286), UUGguaugga(서열 번호 5287), UAAguaacug(서열 번호 5288), GCGgucagcc(서열 번호 5289), UUUgugaguc(서열 번호 5290), GUGgucagug(서열 번호 5291), CUGgucugua(서열 번호 5292), GAGguucuua(서열 번호 5293), AUGguacuga(서열 번호 5294), AAUgugcuuu(서열 번호 5295), AGGguggcgu(서열 번호 5296), CCGgcaggaa(서열 번호 5297), CAUguggguc(서열 번호 5298), UUGguuuguu(서열 번호 5299), CAGguucugu(서열 번호 5300), ACGguaagcg(서열 번호 5301), CUGgucagua(서열 번호 5302), UCAguaggcu(서열 번

호 5303), UGAguaggac(서열 번호 5304), CAGguuuuaa(서열 번호 5305), GAGgugucccc(서열 번호 5306), AGGgugggguu(서열 번호 5307), GUGgugagac(서열 번호 5308), CACguaggga(서열 번호 5309), GUGguauuuu(서열 번호 5310), GAGauauccu(서열 번호 5311), AAGgugaaca(서열 번호 5312), UAAguagggc(서열 번호 5313), CUGgugcggg(서열 번호 5314), CUGgucaaua(서열 번호 5315), AGAguaaaaa(서열 번호 5316), AAGgugcagu(서열 번호 5317), CGGguaagca(서열 번호 5318), AAAgugagcc(서열 번호 5319), AUGguaauca(서열 번호 5320), GCAguacgug(서열 번호 5321), AUGguacaug(서열 번호 5322), AAGguuaaga(서열 번호 5323), CGGguaaaug(서열 번호 5324), GAGguucgca(서열 번호 5325), GAGgcucugg(서열 번호 5326), AUGgugggac(서열 번호 5327), AACgugguag(서열 번호 5328), AAGgugauag(서열 번호 5329), GGGguuugca(서열 번호 5330), CAUguaaggg(서열 번호 5331), UCAguugagu(서열 번호 5332), AAAgugcggc(서열 번호 5333), AGAgugagcc(서열 번호 5334), AUGgcaagaa(서열 번호 5335), ACAguaaggu(서열 번호 5336), AAGgucucua(서열 번호 5337), GUGguaaaaa(서열 번호 5338), AAAguaggug(서열 번호 5339), UAGgugcacu(서열 번호 5340), GUCgugguau(서열 번호 5341), CAGguauagg(서열 번호 5342), UGAgugagag(서열 번호 5343), ACUgugagcc(서열 번호 5344), AUCguuaguu(서열 번호 5345), UUUguaccaa(서열 번호 5346), UGGgugagau(서열 번호 5347), AGAgugagaa(서열 번호 5348), AGAguagggg(서열 번호 5349), AGGgcaagua(서열 번호 5350), CGGgucagua(서열 번호 5351), UUGguaugcc(서열 번호 5352), CGGguuagau(서열 번호 5353), GGGgugaagu(서열 번호 5354), CCCgugugaa(서열 번호 5355), GCAguuugga(서열 번호 5356), UGCguaagac(서열 번호 5357), AGAgucugua(서열 번호 5358), CACgugagca(서열 번호 5359), AGGguaaaag(서열 번호 5360), CAGgcugggu(서열 번호 5361), GAAgucuuca(서열 번호 5362), AAGgcaaaaa(서열 번호 5363), GUAguaaaua(서열 번호 5364), CUAgugagag(서열 번호 5365), GAAguuucug(서열 번호 5366), CCUguacgua(서열 번호 5367), GAGgugcgcg(서열 번호 5368), AAGguguaaa(서열 번호 5369), CCAguauguu(서열 번호 5370), CCGgucagcu(서열 번호 5371), AUGguuccug(서열 번호 5372), CAAguuaaau(서열 번호 5373), AGAguaggcu(서열 번호 5374), AUGgugggca(서열 번호 5375), GGAguaagac(서열 번호 5376), AGGgucacga(서열 번호 5377), UAGgugauau(서열 번호 5378), GAAguaaguc(서열 번호 5379), CGGguaagau(서열 번호 5380), CAAguagcua(서열 번호 5381), UGAguaaaau(서열 번호 5382), GUCguacgug(서열 번호 5383), AUGguacgua(서열 번호 5384), CAGgucucgg(서열 번호 5385), GAGgcauguc(서열 번호 5386), AGAgugggau(서열 번호 5387), GUGguuagag(서열 번호 5388), UGGgugguga(서열 번호 5389), AAGguuaaac(서열 번호 5390), CUUguuagcu(서열 번호 5391), AAAguaggaa(서열 번호 5392), UAGguuguau(서열 번호 5393), AGGgugcgcc(서열 번호 5394), AAGgugggcu(서열 번호 5395), UAAguaucug(서열 번호 5396), AAGguaacgu(서열 번호 5397), AUGguggggc(서열 번호 5398), CAAguacacg(서열 번호 5399), GGCguaagug(서열 번호 5400), AUAguaggac(서열 번호 5401), AGAgugaggu(서열 번호 5402), UUUguaaaaa(서열 번호 5403), GAAguuugua(서열 번호 5404), CUAguaaucu(서열 번호 5405), AAGguuuuua(서열 번호 5406), GAGgugcguu(서열 번호 5407), UAGgcgagua(서열 번호 5408), ACCgugagua(서열 번호 5409), CAGgucccga(서열 번호 5410), AUGguacugg(서열 번호 5411), UGAguucagu(서열 번호 5412), AAUgugguggu(서열 번호 5413), UCCguugguu(서열 번호 5414), CAGgucagag(서열 번호 5415), CAGgucccua(서열 번호 5416), UAGguagacu(서열 번호 5417), CAAguuaagg(서열 번호 5418), GAGgugugcg(서열 번호 5419), GAAgcugccc(서열 번호 5420), CGAguacgug(서열 번호 5421), CGGguaggua(서열 번호 5422), UUGguauuga(서열 번호 5423), AUUguaugau(서열 번호 5424), UUGguaugaa(서열 번호 5425), GAGgugguca(서열 번호 5426), GCUguaugaa(서열 번호 5427), CAGguguugc(서열 번호 5428), CAGguaaaac(서열 번호 5429), AUAguaaggu(서열 번호 5430), CUGguuagag(서열 번호 5431), AGCgugugag(서열 번호 5432), AAGguuaucu(서열 번호 5433), CACgugagua(서열 번호 5434), AGGgucagua(서열 번호 5435), GAGguauaau(서열 번호 5436), CAGguuauuu(서열 번호 5437), AGGguggacu(서열 번호 5438), AUUguaauuc(서열 번호 5439), UUUgugggguu(서열 번호 5440), AUGguacgug(서열 번호 5441), AAGguguucc(서열 번호 5442), CAGgugacgc(서열 번호 5443), GAGguacuaa(서열 번호 5444), ACAguucagu(서열 번호 5445), GAGgucacgg(서열 번호 5446), CAAguaaggc(서열 번호 5447), AAGguuuggg(서열 번호 5448), AAAgugggcu(서열 번호 5449), GCGguucuug(서열 번호 5450), GAGguggagc(서열 번호 5451), UGAgucagug(서열 번호 5452), CAGgucaagg(서열 번호 5453), AGUguaagcu(서열 번호 5454), GAGgcagaaa(서열 번호 5455), AAGgucacac(서열 번호 5456), GAAguagguu(서열 번호 5457), GUCguaaguu(서열 번호 5458), AGAguaugca(서열 번호 5459), CCUgugcaaa(서열 번호 5460), ACGgugaaaa(서열 번호 5461), CAGguacgaa(서열 번호 5462), CAUgugagga(서열 번호 5463), AGCgugagua(서열 번호 5464), GGUguguagg(서열 번호 5465), AACgugagcu(서열 번호 5466), GAGgugaacu(서열 번호 5467), AGAguucagu(서열 번호 5468), AACgugugua(서열 번호 5469), CAGguugugg(서열 번호 5470), AAGguacuag(서열 번호 5471), UCAgugaaaa(서열 번호 5472), AAUgucuggu(서열 번호 5473), ACGguaaaau(서열 번호 5474), CUGguguaag(서열 번호 5475), GAGgugcgaa(서열 번호 5476), AGGguuucuc(서열 번호 5477), CAGguagccc(서열 번호 5478), AUUguauugg(서열 번호 5479), AUGguacuua(서열 번호 5480), GAGgcccgac(서열 번호 5481),

UCGguaagac(서열 번호 5482), CGGgcuguag(서열 번호 5483), UAUgugugug(서열 번호 5484), UAGguagaaa(서열 번호 5485), GUGgucauua(서열 번호 5486), UAGgugaaag(서열 번호 5487), ACUguaauuc(서열 번호 5488), GCAguacagg(서열 번호 5489), UCGgugaguc(서열 번호 5490), UAUguaggga(서열 번호 5491), AUGguauguc(서열 번호 5492), GUGgugugug(서열 번호 5493), CUGgugaccu(서열 번호 5494), AAUgugaaua(서열 번호 5495), UAGgucucac(서열 번호 5496), GAGguuauug(서열 번호 5497), UGAguaggcu(서열 번호 5498), CGGgcacgua(서열 번호 5499), GCAguaaaua(서열 번호 5500), CCGgugagag(서열 번호 5501), UAAguugguc(서열 번호 5502), CCGgugagcc(서열 번호 5503), AAGguuguca(서열 번호 5504), CUGguauuau(서열 번호 5505), GGGguauggg(서열 번호 5506), AAAgucagua(서열 번호 5507), UUUguaugua(서열 번호 5508), UAAguacugc(서열 번호 5509), CAGguaccaa(서열 번호 5510), GAAguucaga(서열 번호 5511), AUGgugcggu(서열 번호 5512), GUGgugaggu(서열 번호 5513), UGAguaagcc(서열 번호 5514), UAUguaaggg(서열 번호 5515), GUGguggaaa(서열 번호 5516), GAGgugauug(서열 번호 5517), GGAguuugua(서열 번호 5518), AAGgucacga(서열 번호 5519), GUGguagagg(서열 번호 5520), UAAguauauc(서열 번호 5521), AAGgugucca(서열 번호 5522), UAUgugguau(서열 번호 5523), GAGguacaau(서열 번호 5524), AAGgugggggg(서열 번호 5525), GGAguaggug(서열 번호 5526), 및 UAGgugacuu(서열 번호 5527).

[0305] 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AGA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AAA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AAC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AAU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AAG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 ACA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AUA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AUU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AUG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AUC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CAA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CAU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CAC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CAG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GAA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GAC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GAU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GAG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GGA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GCA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GGG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GGC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GUU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GGU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GUC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GUA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GUG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UCU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UCC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UCA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UCG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UUU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UUC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UUA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UUG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UGU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UAU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 GGA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CUU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CUC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를

들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CUA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CUG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CCU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CCC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CCA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CCG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 ACU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 ACC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 ACG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AGC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AGU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 AGG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CGU를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UAC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UAA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 UAG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CGC를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CGA를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열(예를 들어, 5' 스플라이싱 부위 서열)은 CGG를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열은 AGAguaaggg(서열 번호 667)를 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 부위 서열은 UGAguaagca(서열 번호 2768)를 포함한다.

[0306] 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 증식성 질환, 장애, 또는 병태(예를 들어, 암, 양성 신생물, 또는 염증성 질환)와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 비증식성 질환, 장애 또는 병태와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 대상의 신경 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 면역결핍 질환 또는 장애, 리소좀 축적 질환 또는 장애, 심혈관 병태, 질환 또는 장애, 대사 질환 또는 장애, 호흡기 병태, 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 또는 감염성 질환과 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 신경 질환 또는 장애(예를 들어, 헌팅턴병)와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 면역결핍 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 리소좀 축적 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 심혈관 병태, 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 대사 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 호흡기 병태, 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 신장 질환 또는 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 감염성 질환과 관련된다.

[0307] 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 정신 지체 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 SETD5 유전자의 돌연변이와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 면역결핍 장애와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 GATA2 유전자의 돌연변이와 관련된다. 일 구현예에서, 본원에 제공된 유전자 서열 또는 스플라이싱 부위 서열은 리소좀 축적 질환과 관련된다.

[0308] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은 스플라이싱 복합체 성분(예를 들어, 핵산(예를 들어, RNA) 또는 단백질)과 상호작용(예를 들어, 이에 결합)한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 복합체 성분은 9G8, A1 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, KH형 스플라이싱 억제 단백질[KH-type splicing regulatory protein, KSRP], L hnRNP, LUC7L, M hnRNP, mBBP, 근육결합 유사[muscle-blind like, MBNL], NF45, NFAR, Nova-1, Nova-2, nPTB, P54/SFRS11, 폴리피리미딘관 결합 단백질[polypyrimidine tract binding protein, PTB], PRP 단백질(예를 들어, PRP8, PRP6, PRP31, PRP4, PRP3, PRP28, PRP5, PRP2, PRP19), PRP19 복합체 단백질, RBM42, R hnRNP, RNPC1, SAD1, SAM68, SC35, SF, SF1/BBP, SF2, SF3A 복합체, SF3B 복합체, SFRS10, Sm 단백질(예컨대, B, D1, D2, D3, F, E, G), SNU17, SNU66, SNU114, SR 단백질, 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, U1 snRNP, U11 snRNP, U12 snRNP, U1-70K, U1-A, U1-C, U2 snRNP, U2AF1-RS2, U2AF35, U2AF65, U4 snRNP, U5

snRNP, U6 snRNP, Urp, 및 YB1에서 선택된다.

[0309] 일부 구현예에서, 스플라이싱 복합체 성분은 RNA(예를 들어, snRNA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물은 snRNA를 포함하는 스플라이싱 복합체 성분에 결합한다. snRNA는 예를 들어, U1 snRNA, U2 snRNA, U4 snRNA, U5 snRNA, U6 snRNA, U11 snRNA, U12 snRNA, U4atac snRNA, 및 이들의 임의의 조합에서 선택될 수 있다.

[0310] 일부 구현예에서, 스플라이싱 복합체 성분은 단백질, 예를 들어, snRNA와 회합된 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 SC35, SRp55, SRp40, SRm300, SFRS10, TASR-1, TASR-2, SF2/ASF, 9G8, SRp75, SRp30c, SRp20 및 P54/SFRS11을 포함한다. 일부 구현예에서, 스플라이싱 복합체 성분은 U2 snRNA 보조 인자(예를 들어, U2AF65, U2AF35), Urp/U2AF1-RS2, SF1/BBP, CBP80, CBP 20, SF1 또는 PTB/hnRNP1을 포함한다. 일부 구현예에서, hnRNP 단백질은 A1, A2/B1, L, M, K, U, F, H, G, R, I 또는 C1/C2를 포함한다. hnRNP를 암호화하는 인간 유전자는 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, 및 FMR1을 포함한다.

[0311] 일 양태에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 및 조성물은 표적 핵산 서열(예를 들어, DNA, RNA 또는 pre-mRNA), 예를 들어 본원에 기재된 유전자를 암호화하는 핵산, 또는 본원에 기재된 단백질을 암호화하는 핵산, 또는 본원에 기재된 스플라이싱 부위를 포함하는 핵산의 스플라이싱 발생을 조절(예를 들어, 증가 또는 감소)할 수 있다. 일 구현예에서, 스플라이싱 발생은 대체 스플라이싱 발생이다.

[0312] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 및 조성물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어 pre-mRNA)상의 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱을, 예를 들어, 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 qPCR로 측정한 바와 같이, 약 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% 이상 증가시킨다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 및 조성물은 표적 핵산(예를 들어, RNA, 예를 들어 pre-mRNA)상의 스플라이싱 부위에서의 스플라이싱을, 예를 들어, 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 qPCR로 측정한 바와 같이, 약 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% 이상 감소시킨다.

[0313] 또 다른 양태에서, 본 개시는 스플라이소좀의 성분(예를 들어, 주요 스플라이소좀 성분 또는 부차적인 스플라이소좀 성분), 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA), 및 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 또는 조성물을 포함하는 복합체를 형성하는 방법으로서, 핵산(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)을 화학식 I의 상기 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 스플라이소좀의 성분은 U1, U2, U4, U5, U6, U11, U12, U4atac, U6atac 소형 핵 리보핵산단백질[small nuclear ribonucleoprotein, snRNP], 또는 관련 부속 인자에서 선택된다. 일 구현예에서, 스플라이소좀의 성분은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 또는 조성물의 존재하에 핵산에 모집된다.

[0314] 또 다른 양태에서, 본 개시는 핵산(예를 들어, DNA, RNA 예를 들어, pre-mRNA)의 형태를 변경하는 방법으로서, 핵산을 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법을 특징으로 한다. 일 구현예에서, 변경은 핵산 내에 돌출부 또는 꺾임을 형성하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 변경은 핵산 내에 돌출부 또는 꺾임을 안정화하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 변경은 핵산 내에 돌출부 또는 꺾임을 감소시키는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 핵산은 스플라이싱 부위를 포함한다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 핵산의 핵염기, 리보스, 또는 포스페이트 모이어티(예를 들어, DNA, RNA, 예를 들어, pre-mRNA)와 상호작용한다.

[0315] 본 개시는 또한 질환, 장애 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 스플라이싱 발생, 예컨대, 원치 않는, 비정상적인, 또는 대체 스플라이싱 발생과 관련된다(예를 들어, 이에 의해 야기된다). 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 증식성 질환(예를 들어, 암, 양성 신생물, 또는 염증성 질환) 또는 비증식성 질환을 포함한다. 일 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 대상에서 신경 질환, 자가면역 질환, 면역결핍 질환, 심혈관 질환, 대사 질환, 리소좀 축적 질환, 호흡기 질환, 신장 질환, 또는 감염성 질환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 반가불충분성 질환, 상염색체 열성 질

환(예를 들어, 잔존 기능을 가짐), 또는 파라로그 활성화 장애를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는 상염색체 우성 질환(예를 들어, 잔존 기능을 가짐)을 포함한다. 이러한 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 또는 이의 약학적 조성물의 유효량을 이러한 방법을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 대상에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약학적 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0316] 특정 구현예에서, 치료받는 대상은 포유동물이다. 특정 구현예에서, 대상은 인간이다. 특정 구현예에서, 대상은 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소와 같은 길들여진 동물이다. 특정 구현예에서, 대상은 개 또는 고양이와 같은 반려 동물이다. 특정 구현예에서, 대상은 소, 돼지, 말, 양, 또는 염소와 같은 가축 동물이다. 특정 구현예에서, 대상은 동물원 동물이다. 또 다른 구현예에서, 대상은 설치류, 개, 또는 비인간 영장류와 같은 실험 동물이다. 특정 구현예에서, 대상은 비인간 형질전환 동물, 예컨대 형질전환 마우스 또는 형질전환 돼지이다.

[0317] 증식성 질환은 또한 생물학적 샘플 또는 대상에서 세포의 아폽토시스 억제와 연관될 수 있다. 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 생물학적 샘플은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다. 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 호변 이성질체, 입체 이성질체 및 조성물은 아폽토시스를 유도할 수 있고, 따라서 증식성 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 유용할 수 있다.

[0318] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물을 사용하여 치료 또는 예방될 증식성 질환은 암이다. 본원에 사용된, 용어 '암'은 악성 신생물(문헌[Stedman’s Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990])을 지칭한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 암은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다. 예시적인 암은, 청신경초종; 선암종; 부신암; 항문암; 혈관육종(예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 단클론 감마글로불린병증; 담도암(예를 들어, 담관암종); 방광암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두모양암종, 유암, 유방의 수질암종); 뇌암(예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 희소돌기아교종), 수모세포종); 기관지암; 유암종; 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종); 융모막암종; 척색종; 두개인두종; 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합조직암; 상피암종; 뇌실막세포종; 내피육종(예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈성 육종); 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁육종); 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛식도선암종); 유잉 육종; 안암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 가족성 과호산구증가증; 담낭암; 위장암(예를 들어, 위 선암종); 위장관 기질 종양[gastrointestinal stromal tumor, GIST]; 생식세포 암; 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평세포 암종), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암), 예를 들어, 선낭암종[adenoid cystic carcinoma, ACC]); 조혈암(예를 들어, 백혈병, 예컨대, 급성 림프구 백혈병[acute lymphocytic leukemia, ALL](예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수구성 백혈병[acute myelocytic leukemia, AML](예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병[chronic myelocytic leukemia, CML](예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 및 만성 림프구성 백혈병[chronic lymphocytic leukemia, CLL](예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL); 림프종, 예컨대, 호지킨 림프종[Hodgkin lymphoma, HL](예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비호지킨 림프종[nonHodgkin lymphoma, NHL](예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대 미만성 거대세포 림프종[diffuse large cell lymphoma, DLCL](예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종), 여포성 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종[chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL], 외투세포 림프종[mantle cell lymphoma, MCL], 변연부 B-세포 림프종(예를 들어, 점막-관련 림프조직[mucosa-associated lymphoid tissue, MALT] 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 비장 변연부 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 림프형질세포성 림프종(즉, 발덴스트렘 거대글로불린혈증), 모상 세포 백혈병[hairy cell leukemia, HCL], 면역모구성 거대세포 림프종, 전구체 B-림프구성 림프종 및 원발성 중추신경계[central nervous system, CNS] 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대 전구체 T-림프모구성 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종[peripheral T-cell lymphoma, PTCL](예를 들어, 피부 T-세포 림프종[cutaneous T-cell lymphoma, CTCL](예를 들어, 진균성 균상감염증, 세자리 증후군), 혈관면역모구성 T-세포 림프종, 림프절외 자연 살해 T-세포 림프종, 장병증 유형 T-세포 림프종, 피하 지방층염 유사 T-세포 림프종, 및 역형성 거대세포 림프종); 전술한 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합 질환; 다발성 골수종[multiple myeloma, MM]), 중쇄 질환(예를 들어, 알파 쇄 질환, 감마 쇄 질환, 뮤 쇄 질환); 혈관모세포종; 하인두암; 염증성 근섬유모세포성 종양; 면역세포 아밀로이드증; 신장암(예를 들어, 신장모세포종 즉 윌름 종양, 신장세포암종); 간암(예를 들어, 간세포암[hepatocellular cancer, HCC], 악성 간암); 폐암(예를 들어, 기관지 암종, 소세포 폐암[small cell lung cancer, SCLC], 비소세포폐암[nonsmall cell lung cancer, NSCLC], 폐의 선암종); 평활근육종[leiomyosarcoma, LMS]; 비만세포증(예를 들어, 전신성 비만세포증); 근육암; 골수이형성 증후

군[myelodysplastic syndrome, MDS]; 중피종; 골수증식성 장애[myeloproliferative disorder, MPD](예를 들어, 진성적혈구증가증[polycythemia vera, PV], 본태성 혈전세포증[essential thrombocytosis, ET], 원인불명 골수화생[agnogenic myeloid metaplasia, AMM] 즉, 골수섬유증[myelofibrosis, MF], 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병[chronic myelocytic leukemia, CML], 만성 호중구성 백혈병[chronic neutrophilic leukemia, CNL], 과호산구성 증후군[hypereosinophilic syndrome, HES]); 신경모세포종; 신경섬유종(예를 들어, 1형 또는 2형 신경섬유종증[neurofibromatosis, NF], 신경초종증); 신경내분비암(예를 들어, 소화기계 신경내분비종양[gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET], 유암종); 골육종(예를 들어, 골암); 난소암(예를 들어, 낭선암종, 배아세포 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌관내 유두상 점액 종양[intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN], 소도 세포 종양); 음경암(예를 들어, 음경 및 음낭의 파제트병); 송과체종; 원시 신경외배엽 종양[primitive neuroectodermal tumor, PNT]; 혈장 세포 신생물; 부신생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 침샘암; 피부암(예를 들어, 편평 세포 암종[squamous cell carcinoma, SCC], 각질가시세포종[keratoacanthoma, KA], 흑색종, 기저세포 암종[basal cell carcinoma, BCC]); 소장암(예를 들어, 충수암); 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유성 조직구종[malignant fibrous histiocytoma, MFH], 지방육종, 악성 말초 신경초 종양[malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST], 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 소장암; 땀샘 암종; 윤활막종; 고환암(예를 들어, 정상피종, 정소태생암종); 갑상선 암(예를 들어, 갑상선 유두암종, 갑상선 암종[papillary thyroid carcinoma, PTC], 갑상선 수질암), 요도암, 질암 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 파제트병)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0319] 일부 구현예에서, 암은 선낭암종[ACC], 급성 골수구성 백혈병[AML](예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수구성 백혈병[CML](예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML), 비호지킨 림프종[NHL], 버킷 림프종, 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종), 전립선암(예를 들어, 전립선 선암종), 난소암(예를 들어, 낭선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종), 및 골수이형성 증후군[MDS]에서 선택된다.

[0320] 일부 구현예에서, 증식성 질환은 양성 신생물과 연관된다. 예를 들어, 양성 신생물은 선종, 섬유종, 혈관종, 결절성 경화증, 및 지방종을 포함할 수 있다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 양성 신생물은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0321] 일부 구현예에서, 증식성 질환은 혈관신생과 연관된다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 혈관신생은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0322] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 비증식성 질환을 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 예시적인 비증식성 질환은 신경 질환, 자가면역 장애, 면역결핍 장애, 리소좀 축적 질환, 심혈관 병태, 대사 장애, 호흡기 병태, 염증성 질환, 신장 질환, 또는 감염성 질환을 포함한다.

[0323] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 신경 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 신경 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 신경 질환, 장애 또는 병태는 신경퇴행성 질환, 정신 병태, 또는 근골격 질환을 포함할 수 있다. 신경 질환은 예를 들어, 게놈 내 핵산 서열의 확장을 특징으로 할 수 있는 반복 확장 질환을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 반복 확장 질환은 근육긴장성 이영양증, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴병, 트라이뉴클레오타이드 반복 질환, 또는 폴리글루타민 장애(예를 들어, 운동실조증, 취약 X 증후군)를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경 질환은 반복 확장 질환, 예를 들어 헌팅턴병을 포함한다. 추가 신경 질환, 장애 및 병태는 알츠하이머병, 헌팅턴 무도병, 프리온 질환(예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병, 소해면상 뇌병증, 쿠루병 또는 진전병), 정신 지체 장애(예를 들어, SETD5 유전자 돌연변이에 의해 야기되는 장애, 예를 들어, 지적 장애-안면 이형성증 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애), 레비소체 질환, 미만성 레비소체 질환[diffuse Lewy body disease, DLBD], 치매, 진행성 핵상 마비[progressive supranuclear palsy, PSP], 진행성 숨뇌 마비[progressive bulbar palsy, PBP], 가성구마비, 구척수마비 근위축증[spinal and bulbar muscular atrophy, SBMA], 원발성 측삭경화증, 픽병, 원발성 진행성 실어증, 피질기저치매, 파킨슨병, 다운 증후군, 다계통 위축증, 척수 근위축증[spinal muscular atrophy, SMA], 진행성 척수구근 근위축증(예를 들어, 케네디병), 후소아마비 증후군[post-polio syndrome, PPS], 척수소뇌성 운동실조증, 판토테네이트 카이네이스-연관 신경변성[pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PANK], 척수 퇴행성 질환/운동 신경 퇴행성 질환, 상부 운동 신경 장애, 하부 운동 신경 장애, 할러보덴-스파츠 증후군, 뇌 경색, 뇌 외상, 만성 외상성 뇌병증, 일과성 허혈성 발작, 리티고-보딕(근위축성 측삭 경화증-파킨슨성 치매), 괌-파킨슨성 치매, 해마 경화증, 피질기저

변성, 알렉산더 질환, 아플러 질환, 크라베 질환, 신경보렐리아증, 신경매독, 샌드호프 질환, 테이-삭스 질환, 실더 질환, 바텐 질환, 코카인 증후군, 케언-사이레 증후군, 게르스트만-스트라우슬러-샤인커 증후군 및 기타 전염성 해면상 뇌증, 유전성 강직성 하반신불완전마비, 리 증후군[Leigh's syndrome], 탈수초성 질환, 신경 서로이드 리포푸신증, 뇌전증, 떨림, 우울증, 조증, 불안 및 불안 장애, 수면 장애(예를 들어, 기면증, 치명적 가족성 불면증), 급성 뇌 손상(예를 들어, 뇌졸중, 두부 손상), 자폐증, 마카도-조셉 병 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 신경 질환은 프리드리히 운동실조증 또는 스터시 웨버 증후군을 포함한다. 일부 구현예에서, 신경 질환은 헌팅턴병을 포함한다. 일부 구현예에서, 신경 질환은 척수성 근위축증을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 신경 질환은 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0324] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 자가면역 장애 또는 면역결핍 장애이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 자가면역 질환, 장애, 또는 병태 또는 면역결핍 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 예시적인 자가면역 및 면역결핍 질환, 장애 및 병태는 관절염(예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 통풍), 샤가스병, 만성 폐쇄성 폐질환[chronic obstructive pulmonary disease, COPD], 피부근염, 1형 진성 당뇨병, 자궁내막증, 굿파스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군[Guillain-Barré syndrome, GBS], 하시모토병, 화농성 한선염, 가와사키병, 강직성 척추염, 면역글로불린 A 신병증, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 교원성 대장염, 림프성 대장염, 허혈성 대장염, 우회 대장염, 베체트 증후군, 감염성 대장염, 부정형 대장염, 간질성 방광염, 낭창(예를 들어, 전신성 홍반성 낭창, 원판상 낭창, 약물-유도 낭창, 신생아 낭창), 혼합 결합 조직 질환, 국소피부경화증, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 기면증, 신경근긴장증, 심상성천포창, 악성 빈혈, 건선, 건선성 관절염, 다발성근염, 원발성 담도성 간경화증, 재발성 다발연골염, 경피증, 쇼그렌 증후군, 강직 증후군, 혈관염, 백반증, GATA2 돌연변이에 의해 유발되는 장애(예를 들어, GATA2 결핍; GATA2 반가불충분성; 엠베르거 증후군; 단핵구감소증 및 조형결핵균 복합체/수지상 세포, 단핵구, B 및 NK 림프구 결핍; 가족성 골수이형성 증후군; 급성 골수구성 백혈병; 만성 골수단핵구성 백혈병), 호중구감소증, 재생불량성 빈혈, 및 베게너 육아종증을 포함한다. 일부 구현예에서, 자가면역 또는 면역결핍 장애는 만성 피부 점막 칸디다증을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 자가면역 장애 및 면역결핍 장애는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0325] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 심혈관 병태이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 심혈관 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 심혈관 질환, 장애, 또는 병태는 동맥, 정맥, 또는 혈액과 같은, 심장 또는 혈관계와 관련된 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 심혈관 질환, 장애 또는 병태는 협심증, 부정맥(심방 또는 심실 또는 둘 모두), 심부전, 동맥경화증, 죽종, 죽상경화증, 심장 비대, 심장 또는 혈관 동맥류, 심장 근육세포 기능장애, 경동맥 폐쇄성 질환, 경피 경관 관상동맥 혈관성형술[percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA] 후의 내피 손상, 본태성 고혈압, 폐 고혈압 및 2차 고혈압(신장혈관 고혈압, 만성 사구체신염)을 포함하는 고혈압, 심근 경색, 심근 허혈, 사지, 기관 또는 조직의 말초 폐쇄성 동맥질환; 말초 동맥 폐색 질환[peripheral artery occlusive disease, PAOD], 뇌, 심장 또는 다른 기관 또는 조직의 허혈 후 재관류 손상, 재협착, 뇌졸중, 혈전증, 일과성 허혈 발작[transient ischemic attack, TIA], 혈관 폐색, 혈관염 및 혈관 수축을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 심혈관 질환, 장애 또는 병태는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0326] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 대사 장애이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 대사 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 대사 질환, 장애 또는 병태는 식품 및 물의 섭취, 소화, 영양소 처리, 및 노폐물 제거와 관련된 장애와 같은 비정상 대사를 특징으로 하는 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 대사 질환, 장애 또는 병태는 산-염기 불균형, 미토콘드리아 질환, 소모 증후군, 흡수 장애, 철 대사 장애, 칼슘 대사 장애, DNA 회복 결핍 장애, 글루코스 대사 장애, 과젖산혈증, 장내 미생물 장애를 포함할 수 있다. 예시적인 대사 병태는 비만, 당뇨병(1형 또는 2형), 인슐린 저항, 당 불내증, 유당 불내증, 습진, 고혈압, 헌터 증후군, 크라베병, 겸상 적혈구 빈혈, 단풍당밀뇨병, 폼페병, 및 이색성 백질이영양증을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 대사 질환, 장애 또는 병태는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0327] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 호흡기 병태이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 호흡기 질환, 장

애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 호흡기 질환, 장애, 또는 병태는 폐, 폐포, 기관, 기관지, 비도, 또는 코와 같은 호흡계의 임의의 부분과 관련된 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 호흡기 질환, 장애 또는 병태는 천식, 알레르기, 기관지염, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐질환[COPD], 폐암, 산소 중독, 폐기종, 만성 기관지염, 및 급성 호흡 곤란 증후군을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 호흡기 질환, 장애 또는 병태는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0328] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 신장 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 신장 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 신장 질환, 장애 또는 병태는 신장, 요관, 방광, 요도, 부신 및 골반을 포함하는 노폐물 생산, 저장 및 제거 시스템의 임의의 부분과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 예시적인 신장 질환은 급성 신부전, 아밀로이드증, 알포트 증후군, 아데노바이러스 신염, 급성 신염염, 요세관 괴사, 사구체신염, 신장 결석, 요로 감염, 만성 신장 질환, 다낭성 신장 질환, 및 국소 분절 사구체경화증[focal segmental glomerulosclerosis, FSGS]을 포함한다. 일부 구현예에서, 신장 질환, 장애 또는 병태는 HIV-연관 신장병증 또는 고혈압성 신장병증을 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 신장 질환, 장애 또는 병태는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0329] 특정 구현예에서, 비증식성 질환은 감염성 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 감염성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 감염성 질환은 바이러스 또는 박테리아와 같은 병원체에 의해 야기될 수 있다. 예시적인 감염성 질환은 인간 면역결핍 증후군[human immunodeficiency syndrome, HIV], 후천성 면역결핍 증후군[acquired immunodeficiency syndrome, AIDS], 수막염, 아프리카 수면병, 방선균증, 폐렴, 보툴리눔 식중독, 클라미디아, 샤가스병, 콜로라도 진드기열, 콜레라, 티푸스, 편모충증, 식중독, 에볼라 출혈열, 디프테리아, 뎅기열, 임질, 연쇄상구균 감염(예를 들어, A군 또는 B군), A형 간염, B형 간염, C형 간염, 단순헤르페스, 십이지장충 감염, 인플루엔자, 엡스타인-바 감염, 카와사키병, 쿠루, 나병, 리슈만편모증, 홍역, 볼거리, 노로바이러스, 수막구균병, 말라리아, 라임병, 선회병, 광견병, 리노바이러스, 풍진, 파상풍, 대상 포진, 성홍열, 옴, 지카열, 황열병, 결핵, 톡소플라스마증, 또는 야토병을 포함한다. 일부 구현예에서, 감염성 질환은 거대세포 바이러스를 포함한다. 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 모든 유형의 감염성 질환, 장애 또는 병태는 본 개시의 범위 내에 있는 것으로 판단된다.

[0330] 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 반가불충분성 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 반가불충분성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 반가불충분성 질환, 장애 또는 병태는 유전자의 대립 유전자가 기능 상실 병변, 예를 들어, 전체 기능 상실 병변을 갖는 단일유전자 질환을 지칭할 수 있다. 일 구현예에서, 기능 상실 병변은 상염색체 우성 유전 패턴으로 존재하거나 산발적인 발생에서 유도된다. 일 구현예에서, 변경된 대립 유전자로 인해 유전자 산물 기능이 감소하면 기능적 대립 유전자가 남아있음에도 불구하고 질환 표현형이 유도된다(즉, 상기 질환은 해당 유전자와 관련하여 반가불충분성이다). 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 반가불충분성 유전자 좌의 발현을 증가시킨다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 반가불충분성 유전자 좌에서 대립 유전자 중 하나 또는 둘 모두를 증가시킨다. 예시적인 반가불충분성 질환, 장애 및 병태는 로비노 증후군, 심근증, 소뇌성 운동실조, 크롬친화성세포종, 샤르코-마리-투스 병, 신경병증, 다케노우치-코사키 증후군, 코핀-시리스 증후군 2, 염색체 1p35 결실 증후군, 척수소뇌성 운동실조 47, 귀먹음, 발작, 근긴장이상 9, GLUT1 결핍 증후군 1, GLUT1 결핍 증후군 2, 스토마틴-결핍 크리오하이드로사이토시스[stomatin-deficient cryohydrocytosis], 기저 세포 암종, 기저 세포 모반 증후군, 수모세포종, 체성, 뇌기형, 황반 변성, 원뿔세포-막대세포 이상증, 데제린-소타스 병, 저수초화 신경병증, 루시-레비 증후군, 녹내장, 자가면역 림프구증식 증후군, 뇌하수체 호르몬 결핍, 뇌전증성 뇌병증, 유아, 슬와부 익상편 증후군, 반 데르 우드 증후군, 로이-디에츠 증후군, 스크라반-디어도르프 증후군, 적혈구과다증, 대뇌증-다왜소뇌회증-다지증-수두증 증후군, 정신 지체, CINCA 증후군, 가족성 한랭 염증성 증후군 1, 유전성 일과성 각막내피염[keratoendothelitis fugax hereditaria], 머클-웰스 증후군, 파인골드 증후군 1, 급성 골수구성 백혈병, 헤인-스프로울-잭슨(Heyn-Sproul-Jackson) 증후군, 태튼-브라운-라만 증후군, 샤시-페나(Shashi-Pena) 증후군, 상염색체 우성 강직성 하반신마비, 소각막증 동반 결손성 대안구증, 전전뇌증, 분열뇌증, 자궁내막암, 가족성, 대장암, 유전성 비폴립, 기형적 얼굴과 행동 이상을 동반한 지적 발달 장애, 난소 과자극 증후군, 조현병, 디아스-로건(Dias-Logan) 증후군, 조기 폐경, 세피아프테린 환원효소 결핍으로 인한 도파-반응성 근육긴장이상, 베크-파너(Beck-Fahrner) 증후군, 염색체 2p12-p11.2 결손 증후군, 뉴런병증, 가족성 성인 간대성 강직성 하반신마비, 결장직장암, 갑상선 저하증, 쿨러-존스(Culler-Jones) 증후군, 전전뇌증, 골수 카텍시스

[myelokathexis], WHIM 증후군, 모왓-윌슨 증후군, 정신 지체, 지적 발달 장애, 자폐 스펙트럼 장애, 뇌전증, 뇌전증성 뇌병증, 드라베 증후군, 편두통, 정신 지체 장애(예를 들어, SETD5 유전자 돌연변이로 인한 장애, 예컨대, 지적 장애-안면 기형 증후군, 자폐 스펙트럼 장애), GATA2 돌연변이로 인한 장애(예를 들어, GATA2 결핍; GATA2 반가불충분성; 엠버거 증후군; 단핵구감소증 및 조형결핵균 복합체/수지상 세포, 단핵구, B 및 NK 림프구 결핍; 가족성 골수이형성 증후군; 급성 골수구성 백혈병; 만성 골수단핵구성 백혈병), 및 열성 경련을 포함한다.

[0331] 특정 구현예에서, 질환, 장애, 또는 병태는, 예를 들어, 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 상염색체 열성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환은 동형접합 열성 또는 복합 이형접합 유전성 둘 중 하나를 갖는 단일유전자성 질환을 지칭할 수 있다. 이러한 질환은 또한 불충분한 유전자 산물 활성(예를 들어, 0% 초과의 유전자 산물 수준)을 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 잔존 기능을 갖는 상염색체 열성 질환과 관련된 표적(예를 들어, 유전자)의 발현을 증가시킬 수 있다. 잔존 기능을 갖는 예시적인 상염색체 열성 질환은 프리드리히 운동실조, 스타르가르트 병, 어셔 증후군, 클로리오더마, 취약 X 증후군, 색맹 3, 헐러 증후군, 혈우병 B, 알파-1-항트립신 결핍, 고셰병, X-연관 망막분리, 비스코트-올드리치 증후군, 점액다당류증(산필리포증 B), DDC 결핍, 디스트로피성 수포성 표피박리증, 파브리 병, 이염성 백질이영양증, 및 치연골형성장애를 포함한다.

[0332] 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 상염색체 우성 질환이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 상염색체 우성 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 상염색체 우성 질환은 돌연변이된 유전자가 우성 유전자인 단일유전자성 질환을 지칭할 수 있다. 이러한 질환은 또한 불충분한 유전자 산물 활성(예를 들어, 0% 초과의 유전자 산물 수준)을 특징으로 할 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 상염색체 우성 질환과 관련된 표적(예를 들어, 유전자)의 발현을 증가시킬 수 있다. 예시적인 상염색체 우성 질환은 헌팅턴병, 연골무형성증, 항트롬빈 III 결핍, 길버트 병, 엘러스-단로스 증후군, 유전성 출혈성 모세혈관확장증, 장폴립증, 유전성 엘립토시스, 유전성 구상적혈구증, 대리석 골병, 마르팡 증후군, 단백질 C 결핍, 트리처 콜린스 증후군, 폰 빌레브란트 병, 결절성 경화증, 골형성 부전증, 다낭성 신장 질환, 신경섬유종증, 및 특발성 부갑상선 기능저하증을 포함한다.

[0333] 특정 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 파라로그 활성화 장애이다. 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 파라로그 활성화 질환, 장애, 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 사용된다. 파라로그 활성화 장애는 유전자 산물에 대한 기능 상실을 야기하는 유전자 좌의 동형접합 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 장애에서, 중복 기능을 갖는 단백질을 암호화하는 별도의 유전자 좌(예를 들어, 발달 파라로그)가 존재할 수 있으며, 이는 그렇지 않으면 돌연변이된 유전자를 보충할 만큼 충분히 발현되지 않는다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 파라로그 활성화 장애와 연결된 유전자(예를 들어, 파라로그 유전자)를 활성화시킨다.

[0334] 본원에 기재된 세포는 비정상 세포일 수 있다. 세포는 시험관 내 또는 생체 내에 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 세포는 증식성 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 암 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 비증식성 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 혈액 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 림프구이다. 특정 구현예에서, 세포는 양성 신생물성 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 내피 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 면역 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 신경 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 신경 아교 세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 뇌세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 섬유아세포이다. 특정 구현예에서, 세포는 일차 세포, 예를 들어, 대상(예를 들어, 인간 대상)에서 단리된 세포이다.

[0335] 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 세포 투과성을 측정하기 위한 표준 분석에서 기준 화합물에 비해 개선된 세포 투과성을 갖는다. 세포 투과성은, 예를 들어, 유방암 저항 단백질[Breast Cancer Resistance Protein, BCRP]을 발현하는 마딘-다비 개 신장[Madin-Darby Canine Kidney, MDCK] 세포 또는 다중약물 저항 단백질 1[Multidrug Resistance Protein 1, MDR1]을 발현하는 서브클론 MDCKII 세포 둘 중 하나에서 실행되는 표준 분석을 사용하여 조사될 수 있으며, 예를 들어, 문헌[Drug Metabolism and Disposition 36, 268-275 (2008) and Journal of Pharmaceutical Sciences 107 2225-2235 (2018)]을 참조한다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는

이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 투과성 측정치(Papp)가 2×10^{-6}cm s^{-1} 미만이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 투과성 측정치(Papp)가 2 내지 6×10^{-6} cm s^{-1}이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 투과성 측정치(Papp)가 6×10^{-6} cm s^{-1} 초과 Papp이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 기준 화합물과 비교하여 세포 투과성이 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 초과한다.

[0336] 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 세포 유출을 측정하기 위한 표준 분석에서, 예를 들어 기준 화합물에 비해 감소된 세포 유출을 나타낸다. 세포 유출은, 예를 들어, 유방암 저항 단백질[BCRP]을 발현하는 마딘-다비 개 신장[MDCK] 세포 또는 다중약물 저항 단백질 1[MDR1]을 발현하는 서브클론 MDCKII 세포 둘 중 하나에서 실행되는 표준 분석을 사용하여 조사될 수 있으며, 예를 들어, 문헌[Drug Metabolism and Disposition 36, 268-275 (2008) and Journal of Pharmaceutical Sciences 107 2225-2235 (2018)]을 참조한다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 유출율이 1.5 미만이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 유출율이 1.5 내지 5이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 세포 유출율이 5 초과이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 기준 화합물과 비교하여 세포 유출율이 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 90%, 95%, 99% 이상보다 작다.

[0337] 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 기준 세포 또는 샘플에서 표적 단백질(예를 들어, HTT 또는 MYB)의 발현을 조절한다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 기준 세포 또는 샘플에서 표적 단백질(예를 들어, HTT 또는 MYB)의 발현을 증가시킨다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 기준 세포 또는 샘플에서 표적 단백질(예를 들어, HTT 또는 MYB)의 발현을 감소시킨다. 단백질 풍부도에 대한 화학식 I의 예시적인 화합물의 효과는 HiBit 분석 시스템(프로메가)과 같은 단백질 풍부도 측정을 위한 표준 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 이 분석에서, 각각의 세포주에 대한 반응 백분율은 다음과 같이 각각의 화합물 농도에서 계산된 바와 같을 수 있다. 반응% = 100 * (S - PC)/(NC - PC). 각 농도에서 정규화된 반응에 대해, 4-매개변수 로지스틱 회귀를 데이터에 맞출 수 있고, 반응을 50% 값에서 보간하여 50%(IC_{50})에서 단백질 풍부도에 대한 농도를 미처리 대조군으로 결정할 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단백질 풍부도 반응[protein abundance response]이 100 nM 미만이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단백질 풍부도 반응이 100-1000 nM이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단백질 풍부도 반응이 1000 nM 초과이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단백질 풍부도 반응이 10 uM 초과이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 기준 화합물과 비교하여 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 90%, 95%, 99% 이상 표적 단백질의 단백질 풍부도를 조절한다.

[0338] 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상 또는 샘플에서 표적 세포의 생존율을 조절한다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상 또는 샘플에서 표적 세포의 생존율을 증가시킨다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상 또는 샘플에서 표적 세포의 생존율을 감소시킨다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대상 또는 샘플에서 세포 생존율에 영향을 끼치지 못한다(예를 들어, 비독성이다). 세포 생존율에 대한 화학식 I의 예시적인 화합물의 효과는 K562(인간 만성 골수구성 백혈병) 또는 SH-SY5Y 세포 둘 중 하나에서 Cell Titer Glo 2.0 분석과 같은 세포 독성을 측정하기 위한 표준 분석을 사용하여 측정될 수 있다. 세포 생존율이 측정되는 농도는 사용된 특정 분석에 기반할 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 100 nM 미만의 농도가 표적 세포에서 허용된다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 100-1000 nM의 농도가 표적 세포에서 허

용된다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 1000 nM 초과의 농도가 표적 세포에서 허용된다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 10 uM 초과의 농도가 표적 세포에서 허용된다.

[0339] 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 뇌 투과성을 측정하기 위한 표준 분석에서 기준 화합물에 비해 개선된 뇌 투과성을 갖는다. 뇌 투과성은 예를 들어, 비결합 분배 계수(Kpuu), 뇌를 결정함으로써 측정될 수 있다. 이러한 분석에서, 비결합 뇌 분배 계수($K_{p,uu,뇌}$)는 비결합 혈장 농도에 대한 비결합 뇌-유리 화합물 농도의 비로서 정의될 수 있다. 이 값은 다음 수식

$$K_{p,uu,뇌} = \frac{f_{u,뇌} \times C_{뇌}}{f_{u,혈장} \times C_{혈장}}$$

을 사용하여 계산된다.

[0340] $C_{뇌}$ 및 $C_{혈장}$은 각각 뇌 및 혈장의 총 농도를 나타낸다. 이 분석에서, $f_{u,뇌}$ 및 $f_{u,혈장}$은 각각 뇌 및 혈장에서의 화합물의 비결합 분획일 수 있다. $f_{u,뇌}$ 및 $f_{u,혈장}$ 둘 다는 평형 투석을 통해 시험관 내에서 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kp 값이 5 초과이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kp 값이 1 내지 5이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kp 값이 0.2 내지 1이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kp 값이 0.2 미만이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kpuu 값이 2.5 초과이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kpuu 값이 0.5 내지 2.5이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kpuu 값이 0.1 내지 0.5이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Kpuu 값이 0.1 미만이다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 기준 화합물과 비교하여 뇌 투과성이 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 초과한다.

[0341] 일부 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나의 표적 핵산 서열, 예를 들어 pre-mRNA 전사체 서열 또는 돌출부와 비교하여, 또 다른 표적 핵산 서열, 예를 들어 pre-mRNA 전사체 서열 또는 돌출부에 대해 선택성을 나타낸다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT, 예를 들어, HTT-관련 핵산 서열에 대해 선택성을 나타낸다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2, 예를 들어, SMN2-관련 핵산 서열에 대해 선택성을 나타낸다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 표적 C, 예를 들어, 표적 C-관련 핵산 서열에 대해 선택성을 나타낸다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB, 예를 들어, MYB-관련 핵산 서열에 대해 선택성을 나타낸다. 하나의 표적 핵산 서열에 대한 또 다른 핵산 서열의 선택성은 본원에 임의의 수의 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 선택성은 하나의 표적 핵산 서열에 대한 또 다른 핵산 서열의 유도된 qPCR 값(예를 들어, 본원에 기재된 값)의 비를 결정함으로써 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하나의 표적 핵산 서열에 대한 또 다른 서열의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또 다른 표적 핵산 서열에 대한 HTT의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또 다른 것에 대한 SMN2의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또 다른 표적 핵산 서열에 대한 MYB의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 또 다른 것에 대한 표적 C의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 대한 HTT의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어

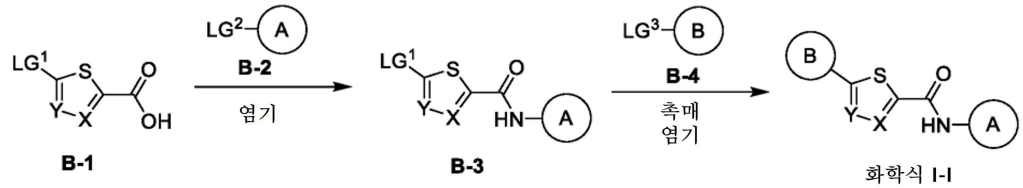
본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 대한 MYB의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 대한 HTT의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 대한 SMN2의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 대한 SMN2의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 대한 MYB의 비가 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 또는 100 초과인 선택성을 갖는다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 비해 HTT에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 비해 MYB에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 비해 HTT에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 비해 MYB에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 비해 HTT에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 비해 SMN2에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 비해 HTT에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 HTT에 비해 SMN2에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 비해 MYB에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 비해 SMN2에 대한 선택성이 3배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 SMN2에 비해 MYB에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MYB에 비해 SMN2에 대한 선택성이 10배 더 크다. 일 구현예에서, 예를 들어 본원에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 제2 핵산 서열과 비교하여 하나의 핵산 서열에 대한 선택성이 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%. 85%, 90%, 95%, 99% 이상을 초과한다.

[0342] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이러한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물과 병용하여 하나 이상의 추가 약학적 제제를 투여하는 추가 단계를 포함한다. 이러한 추가 약학적 제제는 항증식제, 항암제, 당뇨병 치료제, 소염제, 면역억제제, 및 진통제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가 약학적 제제(들)는 생물학적 샘플 또는 대상에서 본 개시 내 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의해 유도된 스플라이싱의 조절을 상승 작용하여 강화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 조성물 및 추가 약학적 제제(들)의 병용은 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 사용하지 않고 추가 약학적 제제(들)를 사용하는 치료에 대해 저항성이 있는 암 또는 다른 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0343] 전체 합성 반응식

[0344] 본 개시의 화합물을 하기에 나타낸 예시적인 반응식에 예시된 합성 프로토콜을 사용하여 제조할 수 있다.

단계 1 및 2



[0345]

[0346] **반응식 A.** 화학식 I의 화합물의 예시적인 제조 방법, 반응식 A에서, A, B, X, 및 Y는 본원에 정의된 바와 같고,

LG^1, LG^2, 및 LG^3은 각각 독립적으로 수소 또는 이탈기[예를 들어, 할로, $-B(OR^{12})_2$]이다.

[0347] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 I-I의 화합물을 제조하는 예시적인 방법이 반응식 A에 제공된다. 단계 1에서, B-3은 염기(예를 들어, Cs_2CO_3, DIEA, N-메틸이미다졸, 또는 적합한 대체물)의 존재하에 B-1을 B-2와 함께 인큐베이션함으로써 제조된다. 다이메틸폼아마이드 또는 유사한 용매 중에서, B-3을 수득하기에 충분한 온도에서 반응을 수행할 수 있다.

[0348] 단계 2에서 B-3 및 B-4를 커플링시켜 화학식 I-I의 화합물을 수득한다. 촉매, 예컨대 루테늄, 팔라듐, 또는 구리 촉매(예를 들어, Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘, $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, XPhos-Pd(II)-G2, XPhos-Pd(II)-G3, ^{t}BuBrettphos-Pd(II)-G3, RuPhos-Pd(II), RuPhos-Pd(II)-G2, RuPhos-Pd(II)-G3, 또는 CuI, 또는 유사한 시약), 및 염기(예를 들어, Cs_2CO_3, K_2CO_3, ^{t}BuONa, 또는 유사한 시약)의 존재하에 이러한 커플링 반응을 수행할 수 있다. 다이메틸폼아마이드 또는 유사한 용매 중에서, 100 ℃ 또는 화학식 I-I의 화합물을 수득하기에 충분한 온도에서 반응을 수행할 수 있다. 반응식 A에서 각각의 출발 물질 및/또는 중간체는 표준 보호기 방법을 사용하여 보호 및 탈보호될 수 있다. 또한, 각각의 중간체 뿐만 아니라 화학식 I의 최종 화합물의 정제 및 특성분석은 임의의 허용된 절차에 의해 제공될 수 있다.

[0349] **실시예**

[0350] 본원에 기재된 발명이 더욱 충분히 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음 실시예가 기재된다. 본 출원에 기재된 실시예는 본원에 제공된 화합물, 약학적 조성물, 및 방법을 예시하기 위해 제공되는 것이며, 임의의 방식으로 이들의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0351] 본원에 제공된 화합물은 당업자에게 잘 알려진 하기에 기재된 특정 합성 프로토콜에 대한 변형을 사용하여 쉽게 입수가능한 출발 물질로 제조될 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건도 사용될 수 있음은 물론이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 변할 수 있지만, 그러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해 당업자가 결정할 수 있다.

[0352] 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 작용기가 원치 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기에 대한 적절한 보호기의 선택뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적절한 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 이의 도입 및 제거는 문헌[Greene et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991] 및 여기에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

[0353] 반응물은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 정제되거나 분석될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대, 핵자기 공명[nuclear magnetic resonance, NMR] 분광법(예를 들어, ^{1}H 또는 ^{13}C), 적외선[infrared, IR] 분광법, 분광광도법(예를 들어, UV-가시광), 또는 질량 분광분석법[mass spectrometry, MS]에 의해서, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피[high performance liquid chromatography, HPLC] 또는 박층 크로마토그래피[thin layer chromatography, TLC]에 의해서 모니터링될 수 있다.

[0354] **양성자 NMR**: ^{1}H NMR 스펙트럼은 24 ℃에서 5 mm o.d. 튜브(와일드매드) 내의 $CDCl_3$ 용액에서 기록하였고, ^{1}H에 대해 400 MHz에서 BRUKER AVANCE NEO 400상에 수집하였다. 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실레인(TMS = 0.00 ppm)을 기준으로 보고하고 ppm으로 표시한다.

[0355] **LC/MS**: 액체 크로마토그래피 질량 분석법[Liquid chromatography-mass spectrometry, LC/MS]을, 다음 조건을 사용하여 Shimadzu-2020EV에서 수행하였다. 컬럼: ESI(+) 이온화 모드에서 작동하는 Shim-pack XR-ODS(C18, Ø 4.6 x 50 mm, 3 μm, 120 Å, 40 ℃); 유량 = 1.2 mL/분 이동상 = 물 중 0.05% TFA 또는 CH_3CN, 또는 다음 조건을 사용하여 Shimadzu-2020EV에서 수행하였다. 컬럼: ESI(+) 이온화 모드에서 작동하는 Poroshell HPH-C18(C18, Ø4.6 x 50 mm, 3 μm, 120 Å, 40 ℃); 유량 = 1.2 mL/분 이동상 A: 물/5 mM NH_4HCO_3, 이동상 B: CH_3CN.

[0356] **분석용 카이랄 HPLC**: 분석용 카이랄 HPLC를 다음 조건을 사용하여 Agilent 1260에서 수행하였다. 컬럼:

CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 또는 CHIRALPAK OJ-3, 유량 = 1.2 mL/분 이동상 = MTBE(DEA):EtOH = 50:50.

[0357] **분취용 HPLC 정제**: 분취용-HPLC 정제를 다음 HPLC 조건 중 하나를 사용하여 수행하였다.

[0358] 조건 1: 컬럼: Xselect CSH OBD 컬럼 30 * 150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세토나이트릴; 유량: 60 mL/분; 구배 1: 6분 내에 5 B에서 45 B까지; 구배 2: 8분 내에 5 B에서 40 B까지; 구배 3: 10분 내에 10 B에서 50 B까지; 구배 4: 8분내에 3 B에서 33 B까지.

[0359] 조건 2: 컬럼: X-Bridge 분취용 OBD C18, 30-150 mm 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3); 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배 1: 8분 내에 5% 상 B에서 55%까지; 구배 2: 8분 내에 10% B에서 43% B까지; 구배 3: 8분 내에 10% B에서 50% B까지; 구배 4: 8분 내에 20% B에서 52% B까지; 구배 5: 8분 내에 5% B에서 45% B까지; 구배 6: 10분 내에 10% B에서 30% B까지; 구배 7: 8분 내에 30% B에서 70% B까지.

[0360] 조건 3: 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상 A: 물(NH_4HCO_3) 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배 1: 10분 내에 70% B-90% B까지; 구배 2: 8분 내에 50% B에서 70% B까지.

[0361] 조건 4: 컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상 A: 물(NH_4HCO_3) 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배 1: 8분 내에 35% B-65% B까지; 구배 2: 8분 내에 60% B에서 90% B까지; 구배 3: 7분 내에 1% B에서 40% B까지

[0362] **분취용 카이랄 HPLC**: 카이랄 HPLC에 의한 정제는 CHIRALPAK IG-3, CHIRALPAK IC-3 또는 CHIRALPAK OJ-3 컬럼을 사용하여 Gilson-GX 281에서 수행하였다.

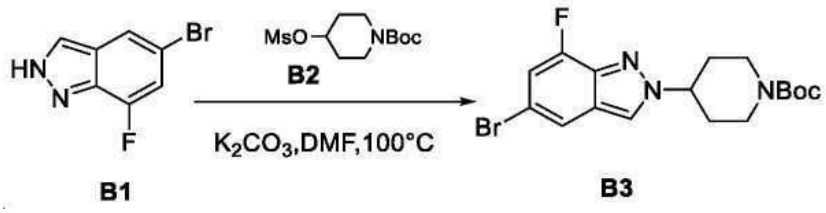
[0363] 조건 1: 컬럼: IG 2 cm x 25 cm; 이동상 A: 메틸 삼차-뷰틸 에터; 이동상 B: 에탄올; 구배 1:1; 유량: 18 mL/분.

[0364] 조건 2: Gilson 281 반 분취용: 컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm x 3 μm; 이동상 A: 물(4.8 mmol/L HCl), 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배 1: 8분 내에 1% B에서 30% B까지.

[0365] 조건 3: 컬럼, Kinetex EVO C18 컬럼, 30 x 150, 5 um; 이동상 A: 물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 이동상 B: 아세토나이트릴; 구배 1: 8분 내에 20% B에서 55% B까지.

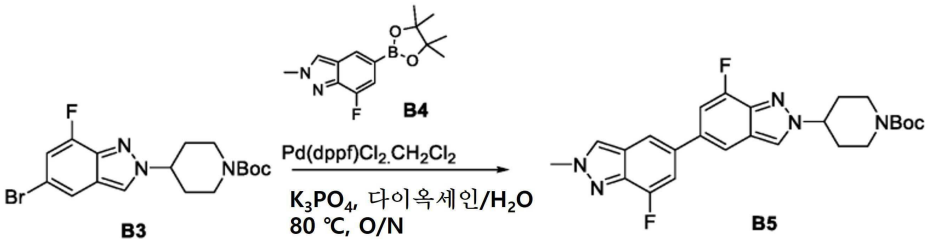
[0366] **실시예 1: 화합물 100의 합성**

[0367] 중간체 B3의 합성

[0368] 

[0369] DMF(10 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(B1, 500 mg, 2.32 mmol, 1 당량) 및 삼차-뷰틸 4-(메테인설폰일옥시)피페리딘-1-카복실레이트(B2, 974.36 mg, 3.48 mmol, 1.5 당량)의 교반된 용액에 K_2CO_3(964.11 mg, 6.97 mmol, 3 당량)을 실온에서 질소 분위기하에 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 100 ℃에서 교반하였고 반응물을 물로 실온에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 30mL)로 추출한 후, 조합된 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-플루오로인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B3, 800 mg, 86%)를 고체로서 수득하였다.

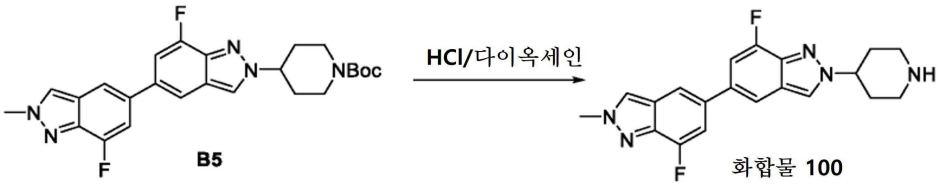
[0370] 중간체 B5의 합성



[0371]

[0372] 다이옥세인(7 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-플루오로인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B3, 700 mg, 1.75 mmol, 1 당량) 및 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(B4, 727.95 mg, 2.63 mmol, 1.5 당량)의 교반된 용액에 $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$(143.18 mg, 0.17 mmol, 0.1 당량) 및 K_3PO_4(1119.22 mg, 5.27 mmol, 3 당량) 및 H_2O(2 mL)를 실온에서 질소 분위기하에 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 80 ℃에서 교반하였다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하였고 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, CH_2Cl_2/MeOH(10:1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-{7,7'-다이플루오로-2'-메틸-[5,5'-바이인다졸]-2-일}피페리딘-1-카복실레이트(B5, 500 mg, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[0373] 화합물 100의 합성

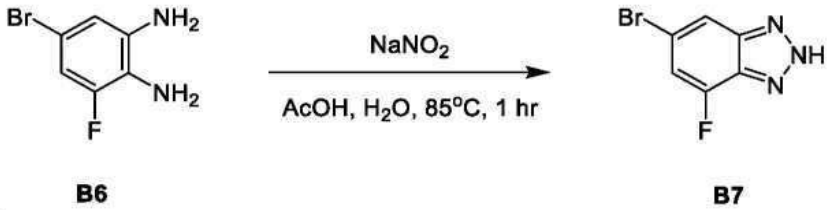


[0374]

[0375] MeOH(5 mL) 중 삼차-뷰틸 4-{7,7'-다이플루오로-2'-메틸-[5,5'-바이인다졸]-2-일}피페리딘-1-카복실레이트(B5, 500 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 교반된 용액에 1,4-다이옥세인(5 mL) 중 HCl(기체)을 실온에서 질소 분위기하에 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 생성된 혼합물을 감압 농축하였다. 조생성물을 카이랄-분취용-HPLC(조건 1, 구배 1)로 정제하여 7'-다이플루오로-2'-메틸-1-(피페리딘-4-일)-5,5'-바이인다졸(화합물 100, 19.6 mg, 4%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*): 368 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ 8.07 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.61 (tt, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 2.87 (td, *J* = 12.6, 2.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H).

[0376] **실시예 2: 화합물 103의 합성**

[0377] 중간체 B7의 합성

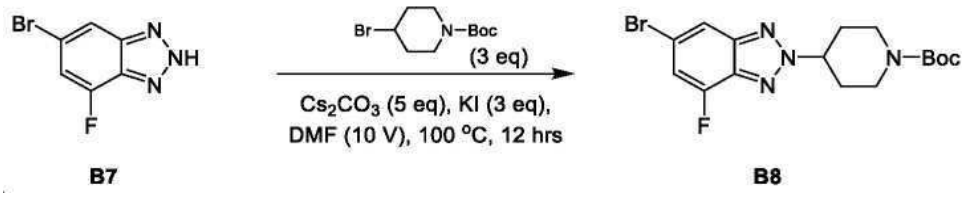


[0378]

[0379] H_2O(50 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-벤젠-1,2-다이아민(B6, 5 g, 24.39 mmol, 1 당량)의 용액에 H_2O(50 mL) 중 $NaNO_2$(1.85 g, 26.83 mmol, 1.1 당량)의 용액을 15 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 15 ℃에서 교반하였다. 그 후 AcOH(18.90 g, 314.73 mmol, 18 mL, 12.91 당량)를 15 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 85 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 6-브로모-4-플루오로-2H-벤조트라이아졸(B7, 5 g, 94%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*): 215.9 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR**

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, *J*=1.19 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J*=10.01, 1.19 Hz, 1 H).

[0380] 중간체 B8의 합성

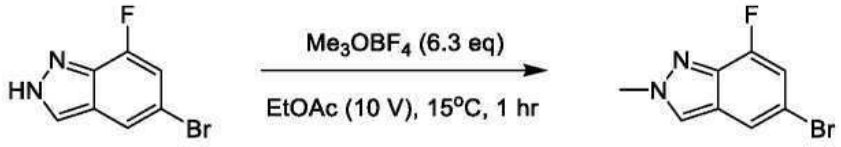


B7 B8

[0381]

[0382] DMF(2 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-2H-벤조트라이아졸(B7, 200 mg, 925.88 umol, 1 당량), 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(733.74 mg, 2.78 mmol, 3 당량), Cs_2CO_3(1.51 g, 4.63 mmol, 5 당량) 및 KI(461.09 mg, 2.78 mmol, 3 당량)의 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(3 mL) 및 물(3 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 3 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(10:1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(6-브로모-4-플루오로-벤조트라이아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B8, 170 mg, 44%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 343 [M+H-56]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J* = 9.4, 0.6 Hz, 1 H), 4.93 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.25 - 2.33 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H). ^{19}F NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm -121.64.

[0383] 중간체 B10의 합성

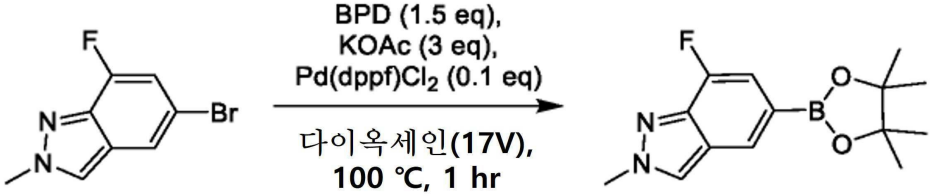


B9 B10

[0384]

[0385] 아세트산 에틸(30 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(B9, 500 mg, 2.33 mmol, 1 당량)의 용액에 Me_3OBF_4(2.17 g, 14.65 mmol, 6.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 15 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 0/1)로 정제하여 5-브로모-7-플루오로-2-메틸-인다졸(B10, 290 mg, 54%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 229[M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=1.07 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=10.97, 1.07 Hz, 1 H) 4.20 (s, 3 H)

[0386] 중간체 B11의 합성



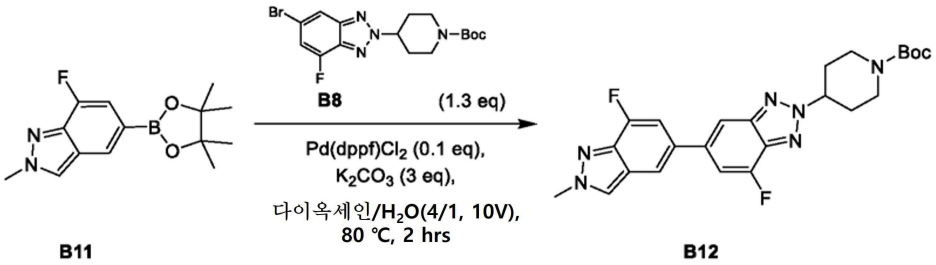
B10 B11

[0387]

[0388] 다이옥세인(0.5 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2-메틸-인다졸(B10, 30 mg, 130.98 umol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(49.89 mg, 196.46 umol,

1.5 당량), KOAc(38.56 mg, 392.93 umol, 3 당량), Pd(dppf)Cl_2(9.58 mg, 13.10 umol, 0.1 당량)의 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였고 필터 케이크를 다이옥세인(3 x 5 mL)으로 세척하였다. 조합된 여과물을 농축 건조시켜 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(B11, 60 mg, 91%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 277 [M+H]$^+$.

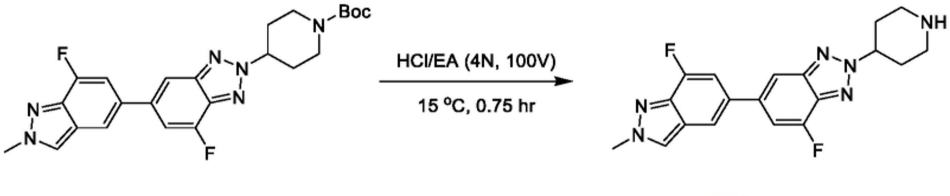
[0389] 중간체 B12의 합성



[0390]

[0391] 다이옥세인(0.48 mL) 및 H_2O(0.12 mL) 중 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(B11, 60 mg, 119.52 μmol), 삼차-뷰틸 4-(6-브로모-4-플루오로-벤조트라이아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B8, 62.03 mg, 155.37 umol, 1.3 당량), Pd(dppf)Cl_2(8.75 mg, 11.95 umol, 0.1 당량), K_2CO_3(49.55 mg, 358.55 umol, 3 당량)의 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(2:3)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[4-플루오로-6-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)벤조트라이아졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(B12, 18 mg, 28%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 469 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 11.9, 1.04 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 12.8, 1.2 Hz, 1 H), 5.03 - 5.17 (m, 1 H), 4.27 (s, 3 H), 4.21 (d, *J* = 13.8 Hz, 2 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 2.30 - 2.38 (m, 2 H), 2.17 - 2.28 (m, 2 H), 1.51 (s, 9 H). ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm -130.90, 126.40.

[0392] 화합물 103의 합성

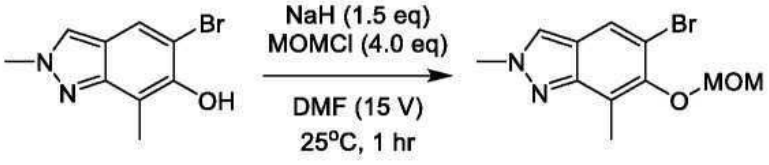


[0393]

[0394] 아세트산 에틸(1 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[4-플루오로-6-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)벤조트라이아졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(B12, 18 mg, 38.42 umol, 1 당량)의 용액에 HCl(g)/아세트산 에틸(4 M, 1 mL)을 15 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0.75시간 동안 15 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 아세트산 에틸(3 x 3 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 4-플루오로-6-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)-2-(4-피페리딜)벤조트라이아졸(화합물 103, 12.28 mg, 69%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, m/z): 369 [M+H] +. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.54 (dd, *J* = 12.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 12.7, 1.1 Hz, 1 H), 5.29 (tt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1 H), 4.28 (s, 3 H), 3.62 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 2 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 2.56 - 2.67 (m, 4 H). ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm -130.78, 126.25.

[0395] **실시예 3: 화합물 109의 합성**

[0396] 중간체 B14의 합성

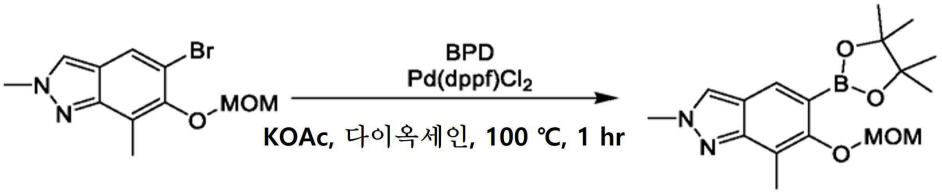


B13 B14

[0397]

[0398] DMF(10 mL) 중 5-브로모-2,7-다이메틸-인다졸-6-올(**B13**, 1 g, 4.15 mmol, 1 당량)의 용액에 NaH(497.70 mg, 6.22 mmol, 60%, 1.5 당량)를 0 ℃에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 0 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물에 MOMCl(1.34 g, 16.59 mmol, 1.26 mL, 4 당량)을 0 ℃에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액(30 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 30 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(6:1)로 용출하여 5-브로모-6-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-인다졸(B14, 900 mg, 68%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*): 285 $[M+H]^+$. ^{1}**HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 4.11 (s, 3 H) 3.54 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H).

[0399] 중간체 B15의 합성

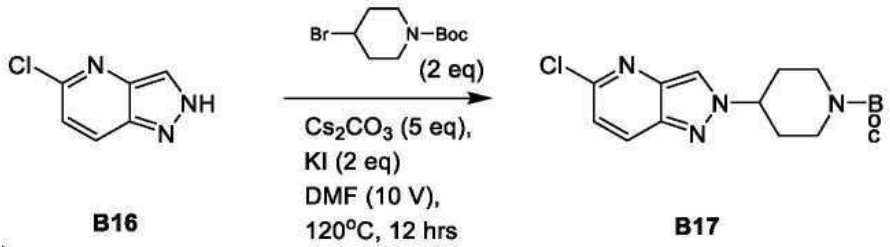


B14 B15

[0400]

[0401] 다이옥세인(1.5 mL) 중 5-브로모-6-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-인다졸(B14, 100 mg, 350.71 umol, 1 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(133.59 mg, 526.06 umol, 1.5 당량)의 교반된 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(25.66 mg, 35.07 umol, 0.1 당량) 및 KOAc(103.26 mg, 1.05 mmol, 3 당량)를 15 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하여 6-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(B15, 100 mg, 50%)을 오일로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.

[0402] 중간체 B17의 합성



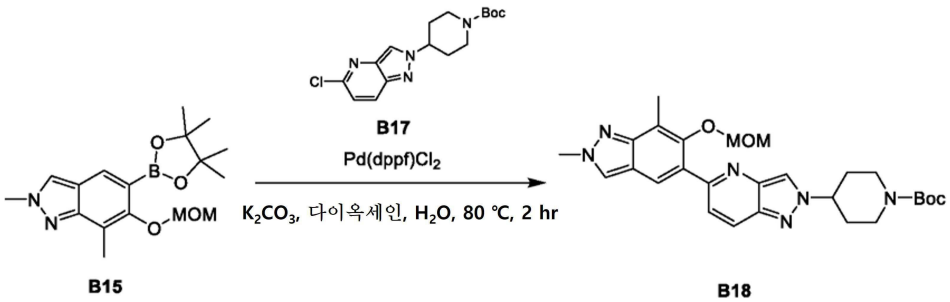
B16 B17

[0403]

[0404] DMF(30 mL) 중 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(10.32 g, 39.07 mmol, 2 당량), Cs_2CO_3(31.82 g, 97.68 mmol, 5 당량), KI(6.49 g, 39.07 mmol, 2 당량) 및 5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(B16, 3 g, 19.54 mmol, 1 당량)의 혼합물을 12시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 H_2O(150 mL)로 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/

아세트산 에틸(1:10 내지 1:2)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B17, 0.4 g, 5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 337 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.48 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H, *J* = 0.8, 9.0 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.75 (tt, 1H, *J* = 4.3, 11.4 Hz), 4.27 (d, 2H, *J*=13.4 Hz), 3.03 (s, 2H), 2.0-2.3 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

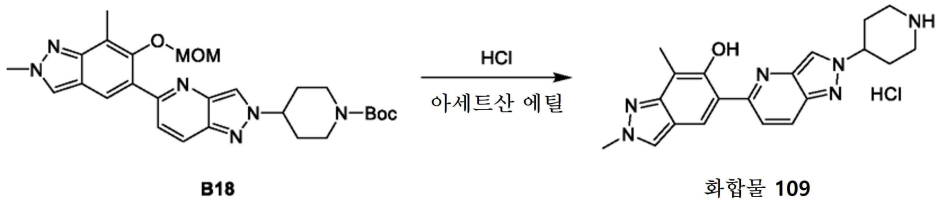
[0405] 중간체 B18의 합성



[0406]

[0407] 다이옥세인(1.6 mL) 및 H_2O(0.4 mL) 중 6-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(B15, 100 mg, 301.02 umol, 1 당량) 및 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B17, 101.39 mg, 301.02 umol, 1 당량)의 교반된 용액에 Pd(dppf)Cl_2(22.03 mg, 30.10 umol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(124.81 mg, 903.07 umol, 3 당량)을 25 ℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/MeOH(5:1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-[5-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-인다졸-6-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(B18, 25 mg, 80%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 507 [M+H]$^+$.

[0408] 화합물 109의 합성

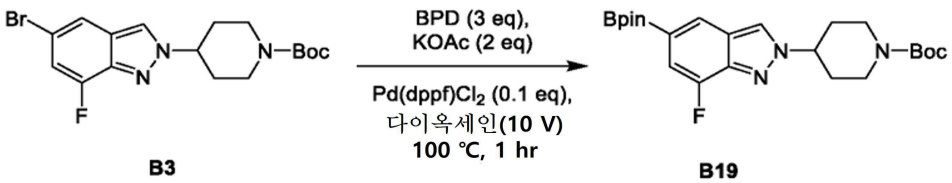


[0409]

[0410] 아세트산 에틸(0.1 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-[5-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-인다졸-6-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(B18, 25 mg, 49.35 umol, 1 당량)의 교반된 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 0.5 mL)을 25 ℃에서 질소 분위기하에 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 여과 후, 필터 케이크를 수집하고 진공 건조시켜 2,7-다이메틸-5-[2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]인다졸-6-올(화합물 109, 19.53 mg, 98%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 363 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 - 9.19 (m, 1 H), 8.84 - 8.99 (m, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.34 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 4.15 (s, 3 H), 3.47 (d, *J* = 12.28 Hz, 2 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 2.36 (d, *J* = 3.70 Hz, 7 H).

[0411] **실시예 4: 화합물 122의 합성**

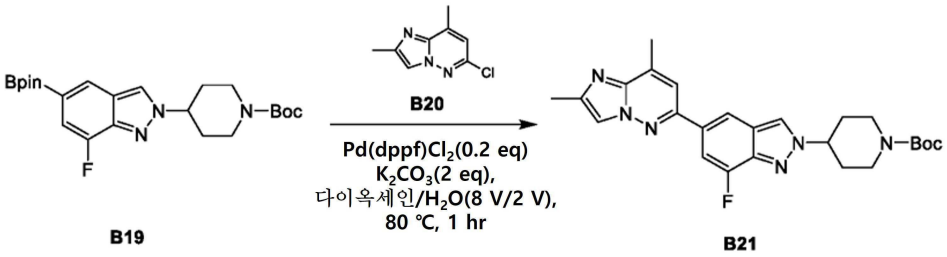
[0412] 중간체 B19의 합성



[0413]

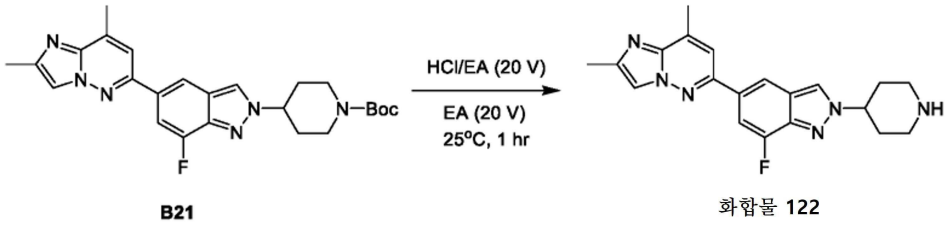
[0414] 다이옥세인(25 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)-피페리딘-1-카복실레이트(B3, 2.5 g, 6.28 mmol, 1 당량) 및 비스(피나콜라토)다이보론(4.78 g, 18.83 mmol, 3 당량)의 혼합물에 아세트산 포타슘(1.23 g, 12.55 mmol, 2 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(493.89 mg, 627.72 umol, 0.1 당량)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 버블링하고 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 갈색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸-4-(7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)-피페리딘-1-카복실레이트(B19, 3 g, 91%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 319 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8.66 (d, *J* = 2.81 Hz, 1H) 7.95 (s, 1 H) 7.07 (d, *J* = 12.23 Hz, 1H) 4.76 (s, 1H) 4.10 (br d, *J* = 12.10 Hz, 2H) 2.97 (br s, 2H) 2.10 - 2.20 (m, 2H) 1.89 - 1.98 (m, 2H) 1.43 (s, 9 H) 1.30 (s, 12H)

[0415] 중간체 B21의 합성

[0416] 

[0417] 다이옥세인(2.4 mL) 및 H_2O(0.6 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B19, 300 mg, 673.65 umol, 2 당량) 및 6-클로로-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(B20, 61.17 mg, 336.83 umol, 1 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(93.10 mg, 673.65 umol, 2 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(49.29 mg, 67.37 umol, 0.2 당량)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(10/1 내지 1/0)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B21, 150 mg, 70%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 465 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 8.74 (d, *J* = 2.81 Hz, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.66 - 7.77 (m, 2H) 3.77 Hz, 1H) 4.80 (tt, *J* = 11.39, 4.13 (br d, *J* = 11.74 Hz, 2H) 3.72 - 3.86 (m, 1H) 2.60 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 2.11 - 2.21 (m, 2H) 2.01 (br d, *J* = 4.28 Hz, 1H) 1.91 - 1.98 (m, 1H) 1.63 - 1.73 (m, 1H) 1.44 (s, 9H).

[0418] 화합물 122의 합성

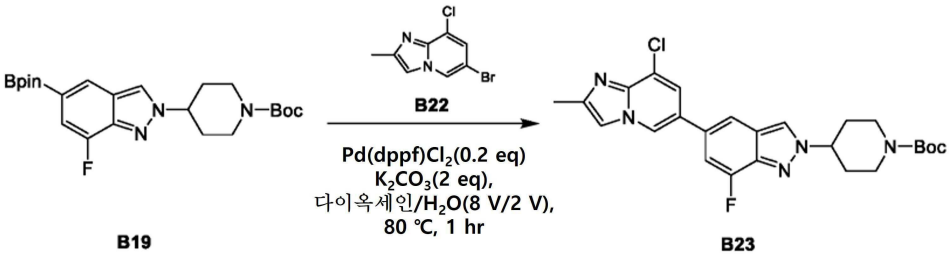
[0419] 

[0420] 아세트산 에틸(2 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B21, 100 mg, 215.27 umol, 1 당량)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 2.02 mL, 37.5 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 황색 잔류물을 얻었다. 조생성물을 분취용-HPLC(조건 2, 구배 1)로 정제하여 6-(7-플루오로-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진 하이드로클로라이드 염(화합물 122, 24.02 mg, 19%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 365 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.66 (d, *J* = 2.57 Hz, 1H) 8.43 (d, *J* = 1.22 Hz, 1H) 8.30 (dd, *J* =4.71, 1.04 Hz, 2H) 7.85 (dd, *J* = 12.84, 1.34 Hz, 1H) 5.00 (tt, *J* = 10.03, 5.07 Hz, 1H) 3.62 - 3.73 (m, 2H) 3.32 - 3.37 (m, 2H) 2.82 (d,

J = 0.98 Hz, 1H) 2.78 (d, *J* = 0.98 Hz, 3H) 2.65 (d, *J* = 0.86 Hz, 3H) 2.44 - 2.58 (m, 4H). ^{19}F NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm -129.67 (s, 1 F).

[0421] **실시예 5: EVAL-0122-0003의 합성**

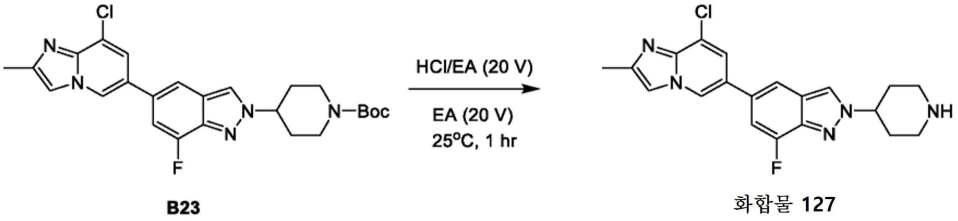
[0422] 중간체 B23의 합성



[0423]

[0424] 다이옥세인(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B19, 250 mg, 561.38 umol, 1.5 당량) 및 6-브로모-8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘(B22, 91.88 mg, 374.25 umol, 1 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(103.45 mg, 748.50 umol, 2 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(54.77 mg, 74.85 umol, 0.2 당량)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 N_2 보호하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸-4-(5-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B23, 160 mg, 66%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 484 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.64 (d, *J* =1.50 Hz, 1H) 8.48 (d, *J* =2.63 Hz, 1H) 7.71 - 7.86 (m, 3H) 7.34 (dd, *J* = 12.63, 1.25 Hz, 1H) 4.74 (tt, *J* = 11.43, 4.14 Hz, 1H) 4.29 (br d, *J* = 13.76 Hz, 2H) 3.04 (br s, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.07 - 2.26 (m, 4H) 1.50 (s, 9H). ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm -130.23 (s, 1 F).

[0425] 화합물 127의 합성

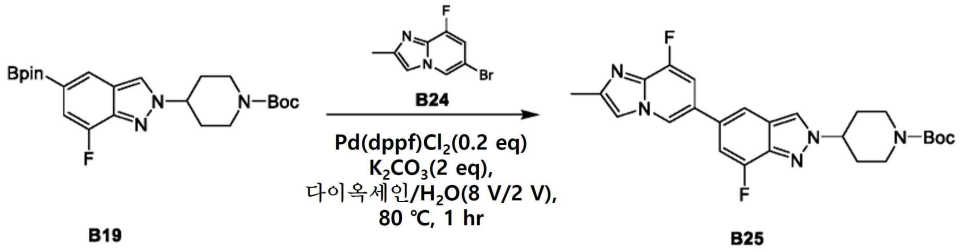


[0426]

[0427] 아세트산 에틸(3 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B23, 150 mg, 309.94 umol, 1 당량)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 3.01 mL, 38.9 당량)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(3 mL)로 연화하여 5-(8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸 하이드로클로라이드 염(화합물 127, 101.70 mg, 72%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 384 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 9.06 (d, *J* = 1.31 Hz, 1H) 8.61 (d, *J* = 2.62 Hz, 1H) 8.46 (d, *J* = 1.31 Hz, 1H) 8.10 (d, *J* = 0.95 Hz, 1H) 7.99 (d, *J* = 1.31 Hz, 1H) 7.45 (dd, *J* = 12.46, 1.25 Hz, 1H) 5.00 (dt, *J* = 10.10, 5.02 Hz, 1H) 3.59 - 3.72 (m, 2H) 3.32 - 3.37 (m, 2H) 2.62 (d, *J* = 0.72 Hz, 3H) 2.44 - 2.56 (m, 4H).

[0428] **실시예 6: 화합물 129의 합성**

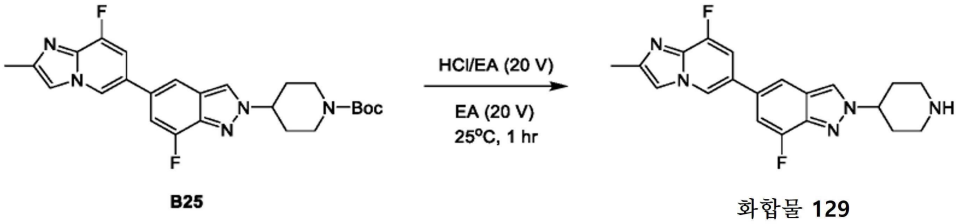
[0429] 중간체 B25의 합성



[0430]

[0431] 다이옥세인(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B19, 250 mg, 561.38 umol, 1.5 당량) 및 6-브로모-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘(B24, 85.72 mg, 374.25 umol, 1 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(103.45 mg, 748.50 umol, 2 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(54.77 mg, 74.85 umol, 0.2 당량)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B25, 110 mg, 49%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 468 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.54 (d, *J* = 1.13 Hz, 1H) 8.48 (d, *J* = 2.63 Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.74 (d, *J* =2.75 Hz, 1H) 7.44 (dd, *J* = 12.01, 1.13 Hz, 1H) 7.35 (dd, *J* = 12.63, 1.13 Hz, 1H) 4.74 (s, 1H) 4.29 (br d, *J* = 13.51 Hz, 2H) 3.04 (br s, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.05 - 2.32 (m, 4H) 1.50 (s, 9H). ^{19}F NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm -134.04 (s, 1F) -130.31 (s, 1F)

[0432] 화합물 129의 합성

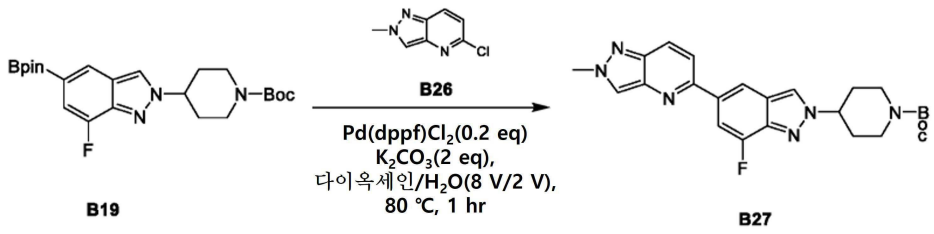


[0433]

[0434] 아세트산 에틸(2 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B25, 100 mg, 213.9 umol, 1 당량)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 2.01 mL, 37.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(3 mL)로 연화하여 7-플루오로-5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸(화합물 129, 58.46 mg, 60%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 368 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz 메탄올-d4) δ ppm 8.97 (s, 1H) 8.61 (d, *J* = 2.45 Hz, 1H) 8.23 (d, *J* = 11.13 Hz, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.45 (d, *J* = 12.47 Hz, 1H) 4.95 -5.05 (m, 1H) 3.61 - 3.72 (m, 2H) 3.32 - 3.37 (m, 2H) 2.61 (s, 3H) 2.43 - 2.56 (m, 4H). ^{19}F NMR (400MHz 메탄올-d4) δ ppm -134.40 (s, 1F) -129.50 (s, 1F).

[0435] **실시예 7: 화합물 128의 합성**

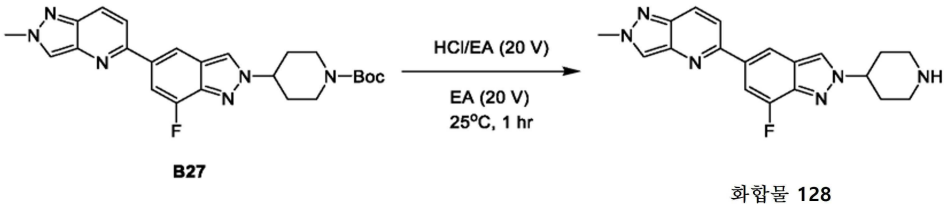
[0436] 중간체 B27의 합성



[0437]

[0438] 다이옥세인(2.4 mL) 및 H_2O(0.6 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B19, 300 mg, 673.65 umol, 1.5 당량) 및 5-클로로-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(B26, 75.27 mg, 449.10 umol, 1 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(124.14 mg, 898.2 umol, 2 당량) 및 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(65.72 mg, 89.82 umol, 0.2 당량)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B27, 140 mg, 64%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 451 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.52 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.11 - 8.19 (m, 2H) 7.91 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H) 7.79 (dd, *J* = 13.20 Hz, 1.19 Hz, 1H) 4.61 - 4.81 (m, 1H) 4.24 - 4.34 (m, 5H) 3.04 (br s, 2H) 2.07 - 2.30 (m, 4H) 1.51 (s, 9H).

[0439] 화합물 128의 합성

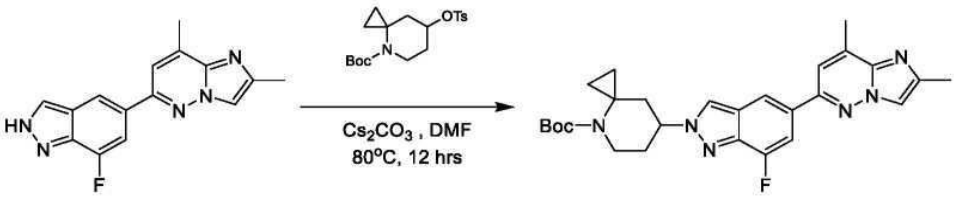


[0440]

[0441] 아세트산 에틸(2.3 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-5-(2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(B27, 140 mg, 310.76 umol, 1 당량)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 2.84 mL, 36.5 당량)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(3 mL)로 연화하여 5-(7-플루오로-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2-메틸-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘 하이드로클로라이드 염(화합물 128, 123.43 mg, 93%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 351 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.89 (dd, *J* = 9.06, 0.60 Hz, 1H) 8.77 - 8.82 (m, 2H) 8.44 (d, *J* = 1.43 Hz, 1H) 8.24 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H) 7.72 (dd, *J* = 12.16, 1.43 Hz, 1H) 5.06 (dt, *J* = 10.04, 5.05 Hz, 1H) 4.44 (s, 3H) 3.61 - 3.73 (m, 2H) 3.32 - 3.39 (m, 2H) 2.44 - 2.62 (m, 4H). ^{19}F NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ ppm -128.14 (s, 1 F).

[0442] **실시예 8: 화합물 171의 합성**

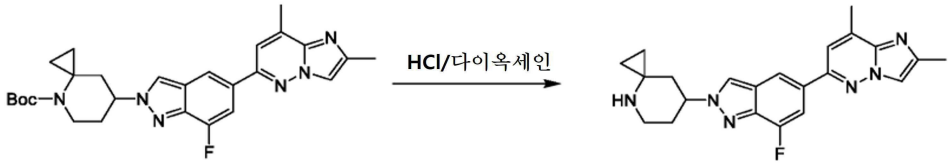
[0443] 중간체 B29의 합성



[0444] **B28** **B29**

[0445] 다이메틸 폼아마이드(10.0 mL) 중 6-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(400 mg, 1.42 mmol, 1.0 eq), 삼차-뷰틸 7-(p-톨릴설폰일옥시)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(596 mg, 1.56 mmol, 1.10 eq)의 혼합물에 탄산 세슘(1.39 g, 4.27 mmol, 3.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 80 ℃에서 질소하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하고 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 3, 구배 1)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(0.150 g, 22%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 491.4 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 - 1.16 (m, 1H), 0.94 - 0.90 (m, 1H), 0.73 - 0.68 (m, 1H), 0.62 (br d, J = 1.6 Hz, 1H)

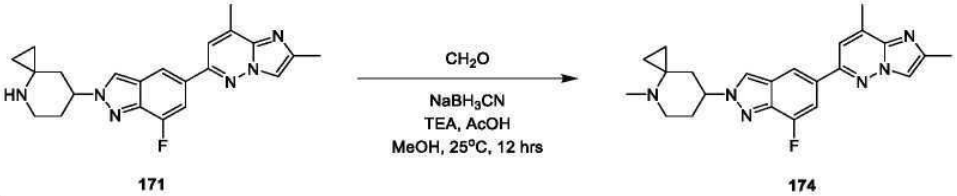
[0446] 화합물 171의 합성



[0447] **B29** **171**

[0448] 다이옥세인(0.400 mL) 중 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(100 mg, 203 umol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.0 M, 0.800 mL)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 감압 건조시켜 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(34.8 mg, 42%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 391.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 2H), 1.96 (dd, J =3.7, 13.9 Hz, 1H), 1.16 (s, 1H), 1.11 - 1.05 (m, 1H), 1.02 - 0.95 (m, 1H)

[0449] **실시예 9: 화합물 174의 합성**

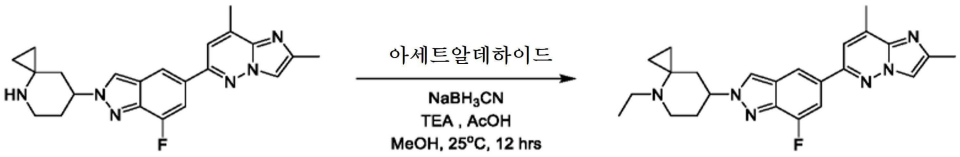


[0450] **171** **174**

[0451] 메탄올(1.00 mL) 중 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(50.0 mg, 128 umol, 1.0 eq)의 용액에 트라이메틸아민(35.6 uL, 256 umol, 2.0 eq)을 첨가하

였고, 혼합물을 30분 동안 30 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트산(7.32 uL, 128 umol, 1.0 eq), 소듐 사이아노보로하이드라이드(8.05 mg, 128 umol, 1.0 eq) 및 폼알데하이드(7.69 mg, 256 umol, 2.0 eq)를 위의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3.00 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 3.00 mL)로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 2, 구배 7)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-메틸-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(8.53 mg, 16%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 405.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.87 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 4.2, 12.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 1H), 0.67 - 0.58 (m, 1H)

[0452] **실시예 10: 화합물 177의 합성**

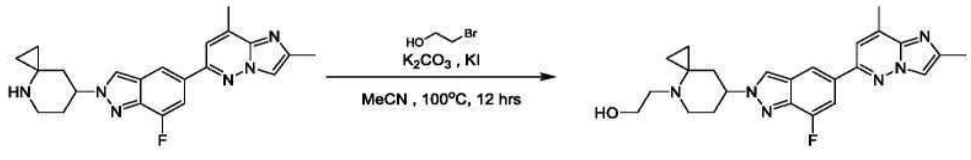


171 177

[0453]

[0454] 메탄올(1.0 mL) 중 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(50.0 mg, 128 umol, 1.0 eq)의 용액에 트라이메틸아민(35.6 uL, 256 umol, 2.0 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트산(7.32 uL, 128 umol, 1.0 eq), 소듐 사이아노보로하이드라이드(8.05 mg, 128 umol, 1.0 eq) 및 아세트알데하이드(11.2 mg, 256 umol, 2.0 eq)를 위의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 11.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3.00 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 3.00 mL)로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 2, 구배 7)로 정제하여 6-[2-(4-에틸-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(11.6 mg, 22%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 419.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 0.6 Hz, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.35 (br dd, J = 2.6, 13.1 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.86 - 0.73 (m, 2H), 0.70 - 0.58 (m, 2H)

[0455] **실시예 11: 화합물 180의 합성**



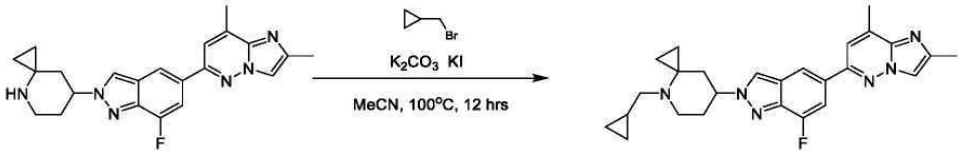
171 180

[0456]

[0457] 다이메틸 폼아마이드(2.00 mL) 중 2-브로모에탄올(90.9 uL, 1.28 mmol, 5.0 eq), 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 256 umol, 1.0 eq), 탄산포타슘(176 mg, 1.28 mmol, 5.0 eq), 아이오딘화 포타슘(212 mg, 1.28 mmol, 5.0 eq)의 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3.00 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 3.00 mL)로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 4, 구배 1)로 정제하여 2-[7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥탄-4-일]에탄올(18.0 mg, 16%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 435.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 1.1, 13.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 3.66 -

3.56 (m, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 3H), 2.90 (td, J = 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.52 - 2.46 (m, 4H), 1.93 (br dd, J = 1.9, 12.7 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 0.84 - 0.72 (m, 2H), 0.66 - 0.52 (m, 2H)

[0458] **실시예 12: 화합물 183의 합성**

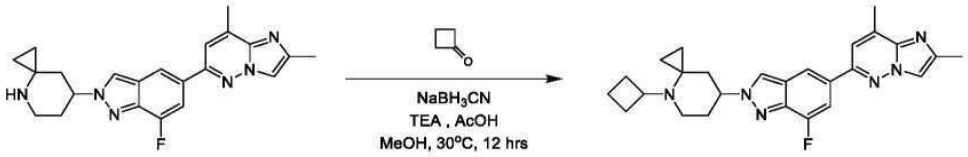


171 183

[0459]

[0460] 다이메틸 폼아마이드(2.00 mL) 중 브로모메틸사이클로프로페인(172 mg, 1.28 mmol, 5.0 eq), 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 256 umol, 1.0 eq), 탄산 포타슘(176 mg, 1.28 mmol, 5.0 eq), 아이오딘화 포타슘(212 mg, 1.28 mmol, 5.0 eq)의 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(3.00 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 3.00 mL)로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 4, 구배 2)로 정제하여 6-[2-[4-(사이클로프로필메틸)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(5.32 mg, 5%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 445.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.66 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 0.94 - 0.75 (m, 3H), 0.66 - 0.51 (m, 4H), 0.34 - 0.17 (m, 2H)

[0461] **실시예 13: 화합물 186의 합성**



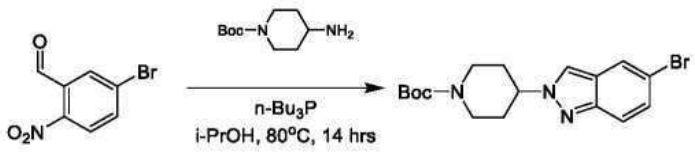
171 186

[0462]

[0463] 메탄올(1.0 mL) 중 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(50.0 mg, 128 umol, 1.0 eq)의 용액에 트라이메틸아민(35.6 uL, 256 umol, 2.0 eq)을 첨가하였고, 혼합물을 30분 동안 30 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트산(7.32 uL, 128 umol, 1.0 eq), 소듐 사이아노보로하이드라이드(8.05 mg, 128 umol, 1.0 eq) 및 사이클로뷰탄온(38.2 uL, 512 umol, 2.0 eq)을 위의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 11.5시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(3.00 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 3.00 mL)로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 4, 구배 3)로 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 4, 구배 2)로 정제하여 (6-[2-(4-사이클로 뷰틸-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(11.2 mg, 10%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 445.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 1.1, 13.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.01 (dt, J = 2.6, 13.4 Hz, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 1H), 0.97 - 0.91 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H), 0.56 - 0.49 (m, 2H)

[0464] **실시예 14: 화합물 192의 합성**

[0465] 중간체 B31의 합성

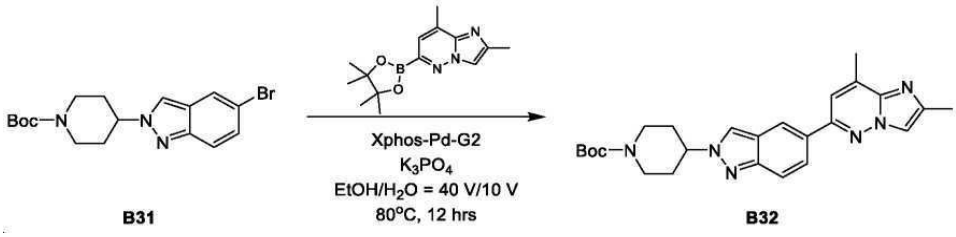


B30 B31

[0466]

[0467] 프로판-2-올(15.0 mL) 중 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(1.0 g, 4.35 mmol, 1.0 eq) 및 삼차-뷰틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(41-2, 957 mg, 4.78 mmol, 1.10 eq)의 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응물을 25 ℃까지 냉각하고 트라이뷰틸포스페인(2.64 g, 13.0 mmol, 3.22 mL, 3.0 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1, Rf = 0.4)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(30.0 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하고 염수(30.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.20 g, 73% 수율)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 381.2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 4.55 (tt, J = 4.0, 11.5 Hz, 1H), 2.95 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

[0468] 중간체 B32의 합성

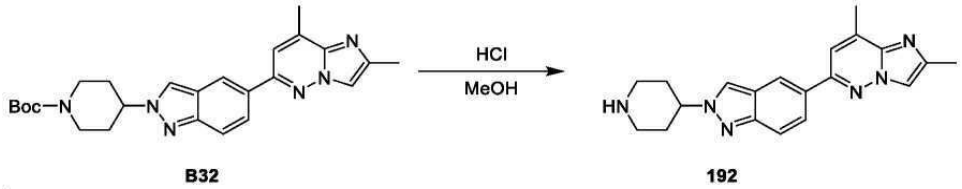


B31 B32

[0469]

[0470] 에탄올(20.0 mL) 및 H_2O(5.00 mL) 중 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(143 mg, 525 umol, 1.0 eq), 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 525 umol, 1.0 eq) 및 인산 포타슘(446 mg, 2.10 mmol, 4.0 eq)의 혼합물에 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(41.3 mg, 52.5 umol, 0.100 eq)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하고 염수(30.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 43%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 447.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)

[0471] 화합물 192의 합성



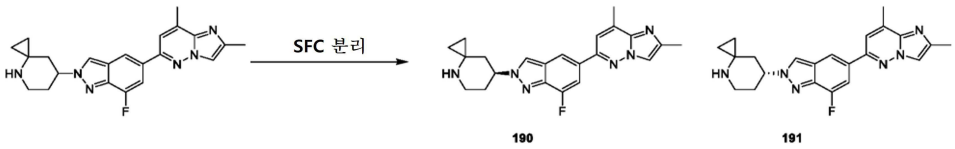
B32 192

[0472]

[0473] HCl/메탄올(4.0 M, 0.100 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)인다졸-2-일]피

페리딘-1-카복실레이트(41-4, 200 mg, 447 umol, 1.0 eq)의 용액을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 감압 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(5.00 mL)로 연화하고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 2,8-다이메틸-6-[2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]이미다조[1,2-b]피리다진(69.9 mg, 43%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 347.1 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 0.9, 6.1 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.79 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.65 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 4H)

[0474] **실시예 15: 화합물 190 및 191의 합성**

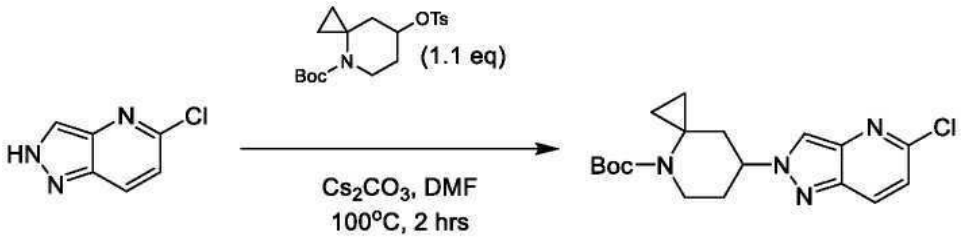


[0475]

[0476] 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(EVAL-0167-0028, 500 mg)을 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OJ(250 mm * 30 mm, 10 um); 이동상: [에탄올 중 0.1% NH_3H_2O]; B%: 20%-40%, 13분)로 분리하여 6-[2-[(7S)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(35.5 mg, 7.11% 수율)을 백색 고체로서 수득하고 6-[2-[(7R)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(33.7 mg, 7% 수율)을 고체로서 수득하였다. **화합물 190: LCMS** (ESI, m/z): 391.1[M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.66 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 0.79 - 0.74 (m, 1H), 0.73 - 0.69 (m, 1H), 0.67 - 0.62 (m, 2H) **화합물 191: LCMS** (ESI, m/z): 391.1[M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 1.2, 13.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.66 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 0.75 - 0.71 (m, 1H), 0.68 - 0.63 (m, 1H), 0.63 - 0.59 (m, 2H)

[0477] **실시예 16: 화합물 201의 합성**

[0478] 중간체 B34의 합성



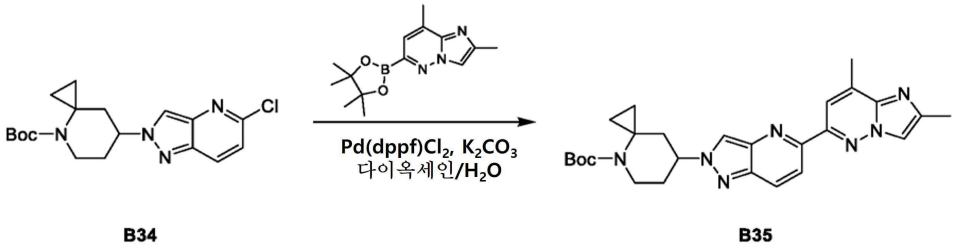
B33 B34

[0479]

[0480] 다이메틸 폼아마이드(7.50 mL) 중 5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(300 mg, 1.95 mmol, 1.00 eq), 삼차-뷰틸 7-(p-톨릴설폰일옥시)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(819 mg, 2.15 mmol, 1.10 eq)의 현탁액에 탄산 세슘(1.91 g, 5.86 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하고 염수(20.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 3, 구배 2)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(180 mg, 25%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 363.6 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.99 (d,

J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.74 (m, 1H), 4.27 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.26 (br dd, J = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 1H), 0.72 - 0.58 (m, 2H)

[0481] 중간체 B35의 합성

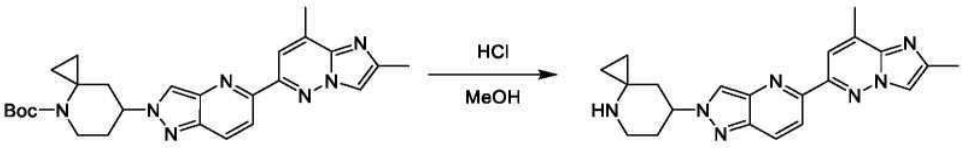


B34 B35

[0482]

[0483] 다이옥세인(1.20 mL) 및 H_2O(0.300 mL) 중 삼차-뷰틸 7-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(40-4, 90.0 mg, 248 umol, 1.00 eq), 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(A2, 241 mg, 248 umol, 1.00 eq), 탄산 포타슘(137 mg, 992 umol, 4.00 eq)의 혼합물에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)(18.1 mg, 24.8 umol, 0.100 eq)를 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 염수(10.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(40-3, 200 mg, 85%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 474.6 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.36 - 8.28 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.87 (tt, J = 4.3, 11.7 Hz, 1H), 4.29 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.11 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.74 - 0.61 (m, 2H)

[0484] 화합물 201의 합성



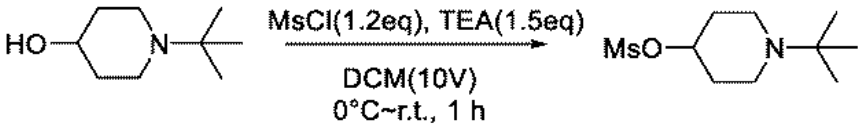
B35 201

[0485]

[0486] HCl/MeOH(4.0 M, 1.50 mL) 중 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(40-3, 150 mg, 316 umol, 1.00 eq)의 용액을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(조건 4, 구배 3)로 정제하여 6-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(70.0 mg, 59.1%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 374.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.15 (ddd, J = 4.3, 11.0, 15.4 Hz, 1H), 3.69 (td, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.80 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 1.97 (dd, J = 3.8, 13.7 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 1.13 - 1.06 (m, 1H), 1.04 - 0.96 (m, 1H)

[0487] **실시예 17: 화합물 207의 합성**

[0488] 중간체 B36의 합성

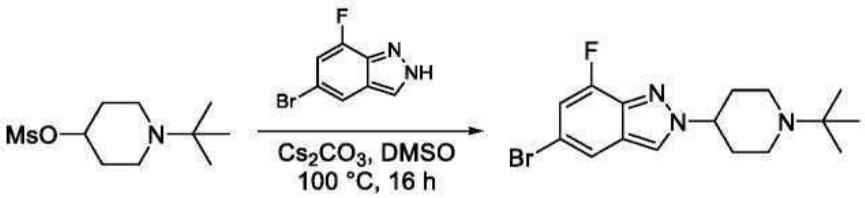


B36

[0489]

[0490] 50 mL 병에 DCM(9 mL) 중 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-올(900 mg, 5.723 mmol, 1 당량) 및 TEA(868.71 mg, 8.585 mmol, 1.5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 위의 혼합물에 MsCl(786.63 mg, 6.868 mmol, 1.2 당량)을 1분에 걸쳐 0 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 실온에서 퀜칭하였다. 반응물을 $NaHCO_3$으로 실온에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 18 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaCl 용액(2 x 20 mL)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후 생성된 혼합물을 감압 농축하였다. 이 결과 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일 메테인설포네이트(800 mg, 59%)를 고체로서 수득하였다. LCMS:(ESI, *m/z*): 235[M+H]$^+$

[0491] 중간체 B37의 합성

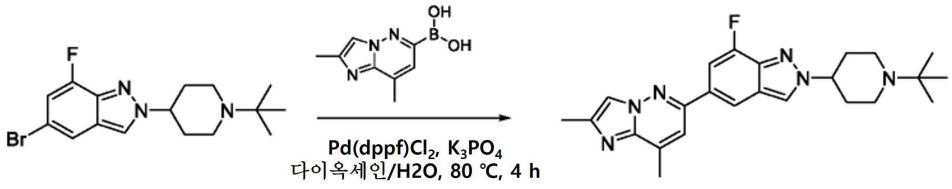


B36 B37

[0492]

[0493] 50 mL 병에 DMSO(9 mL) 중 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일 메테인설포네이트(840 mg, 3.569 mmol, 1.5 당량) 및 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(511.66 mg, 2.379 mmol, 1 당량) 및 Cs_2CO_3(2325.89 mg, 7.138 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 방랭하였다. 반응물을 H_2O로 실온에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaCl 용액(2 x 20 mL)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, PE/EA(1:1)로 용출하여 5-브로모-2-(1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일)-7-플루오로인다졸(110 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS:(ESI, *m/z*): 353[M+H]$^+$

[0494] 화합물 207의 합성



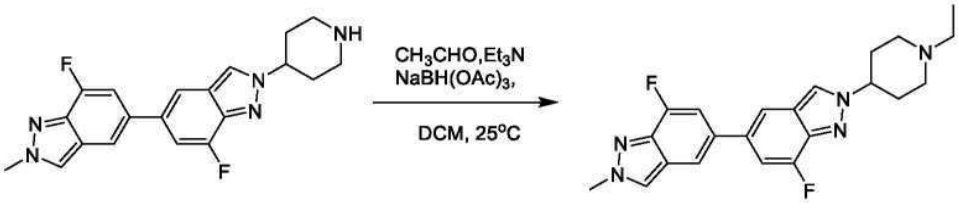
B37 207

[0495]

[0496] 다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 5-브로모-2-(1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일)-7-플루오로인다졸(90 mg, 0.254 mmol, 1 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(20.7 mg, 0.025 mmol, 0.10 당량), 2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일보론산(72.78 mg, 0.381 mmol, 1.50 당량) 및 K_3PO_4(134.81 mg, 0.635 mmol, 2.50 당량)의 용액을 4시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 실온까지 방랭하였다. 생성된 혼합물을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, CH_2Cl_2/MeOH(10:1)로 용출하였다. 조생성물을 카이랄-분취용-HPLC(조건 3, 구배 1)로 정제하여 2-(1-삼차-뷰틸

피페리딘-4-일)-5-{2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일}-7-플루오로인다졸(26.0 mg, 24%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 420[M+H]$^+$ ^{1}**H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.25 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.08 (s, 9H).

[0497] **실시예 18: 화합물 104의 합성**



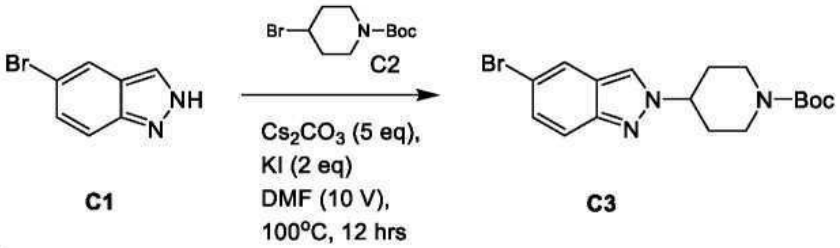
100 104

[0498]

[0499] DCM (1.30 mL) 중 아세트알데하이드(3.90 mg, 35.4 umol, 4.97 uL, 40% 순도, 1.10 eq)의 용액에 TEA(3.26 mg, 32.1 umol, 4.48 uL, 1 eq)를 5분에 걸쳐 15 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 이 온도에서 교반한 후, 7-플루오로-5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)-2-(4-피페리딜)인다졸(EVAL-0123-36, 13.0 mg, 32.1 umol, 1 eq, HCl)을 15 ℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20분 동안 이 온도에서 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(13.6 mg, 64.3 umol, 2 eq)을 15 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 15 ℃에서 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 검출되었음을 보여주었다. H_2O(0.5 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, **다이클로로메테인**(500 uL)으로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 500 uL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(1.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-CH_3CN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 2-(1-에틸-4-피페리딜)-7-플루오로-5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸(EVAL-0123-0004, 4.30 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 396.3 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, Pyr) δ ppm 8.54 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 8.35 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 7.86 (br d, *J*=7.25 Hz, 2 H) 7.64 (br d, *J*=5.13 Hz, 2 H) 4.88 (br s, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 3.38 - 3.53 (m, 2 H) 2.86 (br d, *J*=4.75 Hz, 6 H) 2.56 (br s, 2 H) 1.30 (br t, *J*=7.00 Hz, 3 H). ^{19}**F NMR** (376 MHz, Pyr) δ ppm -128.583, -128.610.

[0500] **실시예 19: 화합물 105의 합성**

[0501] 중간체 C3의 합성

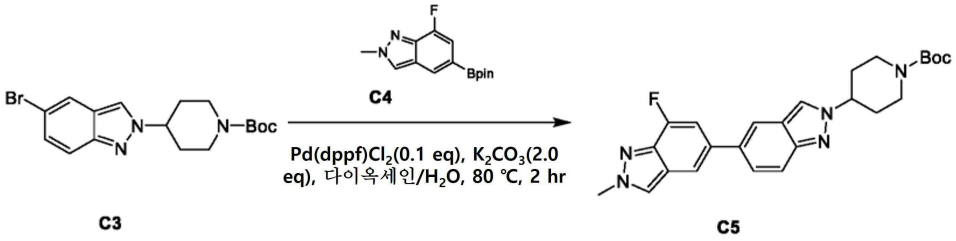


[0502]

[0503] DMF(10.0 mL) 중 5-브로모-2H-인다졸(, 1.00 g, 5.08 mmol, 1 eq), 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(4.02 g, 15.2 mmol, 2 eq), Cs_2CO_3(8.27 g, 25.3 mmol, 5 eq), KI(1.69 g, 10.1 mmol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1, Rf = 0.27)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 45%-65%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 324.0, 326.0 [M+H-t-Bu]$^+$ ^{1}**H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz)

δ ppm 7.90 (s, 1H) 7.82 (d, 1H, *J*=1.3 Hz) 7.59 (d, 1H, *J*=9.0 Hz) 7.34 (dd, 1H, *J*=1.7, 9.2 Hz) 4.55 (tt, 1H, *J*=4.0, 11.6 Hz) 4.2-4.5 (m, 2H) 2.95 (br t, 2H, *J*=11.3 Hz) 2.2-2.3 (m, 2H) 2.09 (dq, 2H, *J*=4.5, 12.2 Hz) 1.49 (s, 9H)

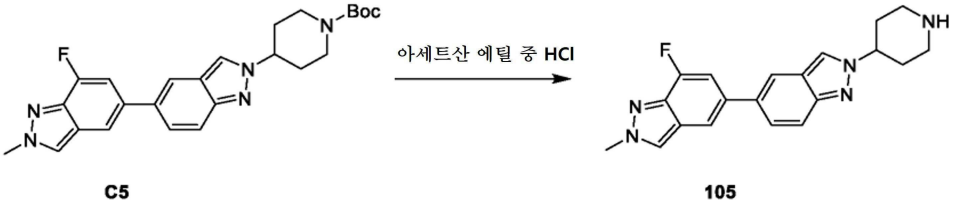
[0504] 중간체 C5의 합성



[0505]

[0506] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(EVAL-0123-24, 100 mg, 262 umol, 1 eq) 및 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(72.6 mg, 262 umol, 1 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(19.2 mg, 26.3 umol, 0.1 eq) 및 K_2CO_3(72.6 mg, 525 umol, 2 eq)을 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.44)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 냉각하고 물(10.0 mL)을 첨가하여 25 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 16.9%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 450.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.0-8.0 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 5H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.14 (dq, 2H, *J*=4.4, 11.9 Hz), 1.50 (s, 9H)

[0507] 화합물 105의 합성

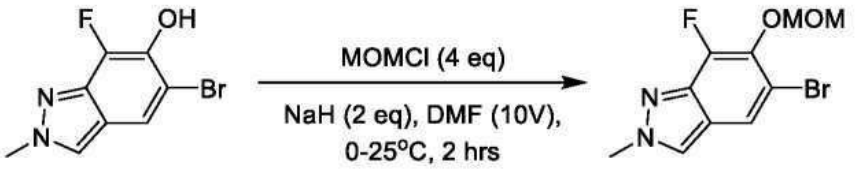


[0508]

[0509] 아세트산 에틸(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 44.4 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 1.00 mL)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 7-플루오로-2-메틸-5-[2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]인다졸(EVAL-0123-0003, 17.2 mg, 91.6%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 350.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.48 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.46 (s, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.8-7.8 (m, 1H) 7.7-7.7 (m, 1H) 7.6-7.7 (m, 1H) 7.41 (d, 1H, *J*=13.3 Hz) 4.8-4.9 (m, 1H) 4.20 (s, 3H) 3.47 (br d, 2H, *J*=12.8 Hz) 3.1-3.2 (m, 2H) 2.32 (br d, 4H, *J*=3.4 Hz)

[0510] **실시예 20: 화합물 107의 합성**

[0511] 중간체 C7의 합성

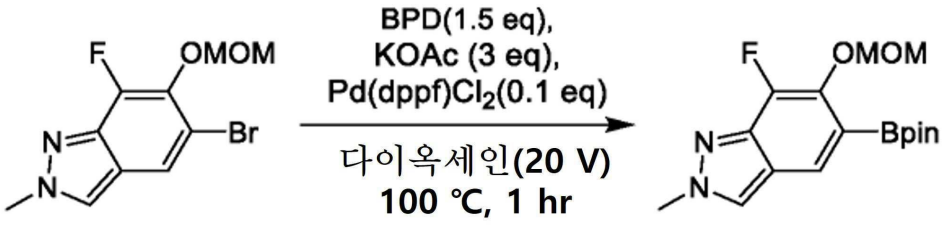


C6 C7

[0512]

[0513] DMF(15.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2-메틸-인다졸-6-올(1.50 g, 6.12 mmol, 1 eq)의 용액에 NaH(489 mg, 12.2 mmol, 60% 순도, 2 eq)를 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 그 후, MOMCl(1.97 g, 24.4 mmol, 1.86 mL, 4 eq)을 위의 혼합물에 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 혼합물을 25 ℃까지 가온되게 하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50.0 mL)로 퀜칭하였고, 생성된 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 5-브로모-7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸(1.60 g, 90%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 289, 231 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.68 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -143.538 (s, 1F)

[0514] 중간체 C8의 합성

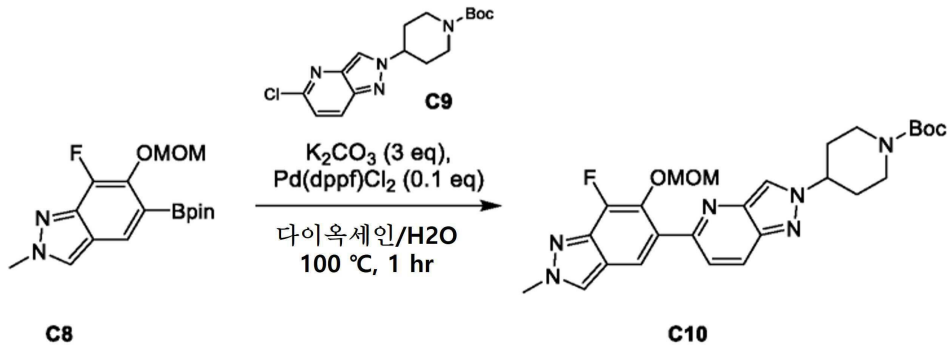


C7 C8

[0515]

[0516] 다이옥세인(7.50 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸(750 mg, 2.59 mmol, 1 eq) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(988 mg, 3.89 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 포타슘;아세테이트(763 mg, 7.78 mmol, 3 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(189.82 mg, 259.43 umol, 0.1 eq)에 N_2 보호하에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하여 7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(850 mg, 82.8%)을 오일로서 수득하였다. 조생성물을 어떠한 정제도 없이 직접 사용하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 337 $[M+H]^+$.

[0517] 중간체 C10의 합성

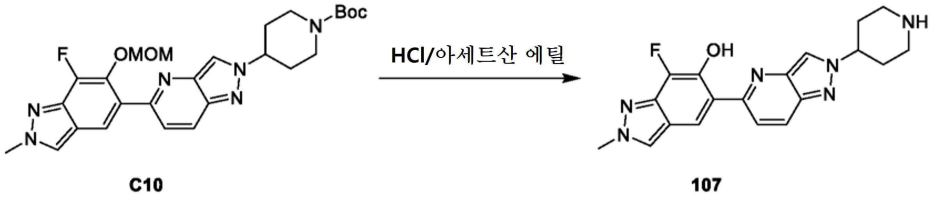


C8 C10

[0518]

[0519] 다이옥세인(1.50 mL) 중 7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(100 mg, 297 umol, 1 eq) 및 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(50.1 mg, 148 umol, 0.5 eq)의 혼합물을 H_2O(300 uL) 중 다이포타슘;카보네이트(123 mg, 892 umol, 3 eq)의 용액에 첨가하였다. N_2로 3회 퍼징한 후, 이어서 사이클로펜틸(다이페닐)포스페인;다이클로로팔라듐;철(21.7 mg, 29.7 umol, 0.1 eq)을 위의 혼합물에 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 10/1 내지 0/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-[7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 13%)를 오일로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 511 $[M+H]^+$.

[0520] 화합물 107의 합성



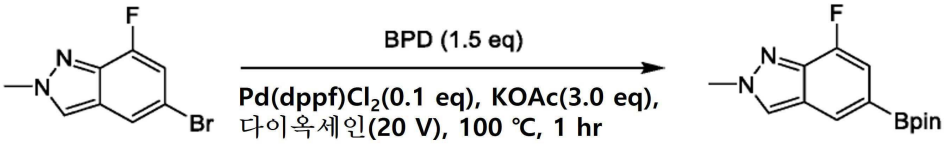
C10 107

[0521]

[0522] HCl/EtOAc(1.00 mL, 4M) 중 삼차-뷰틸 4-[5-[7-플루오로-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(EVAL-0123-3, 20.0 mg, 39.1 umol, 1 eq)의 혼합물을 1시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 감압 농축하여 7-플루오로-2-메틸-5-[2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]인다졸-6-올(EVAL-0123-0005, 13.0 mg, 82.3%)을 황색 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 367 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 - 9.18 (m, 1 H), 8.81 - 8.94 (m, 2 H), 8.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 4.83 - 5.03 (m, 1 H), 4.16 (s, 3 H), 3.43 - 3.50 (m, 2 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 2.34 - 2.40 (m, 4 H). **^{19}F NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -157.953 (m, 1 F),

[0523] **실시예 21: 화합물 108의 합성**

[0524] 중간체 C12의 합성

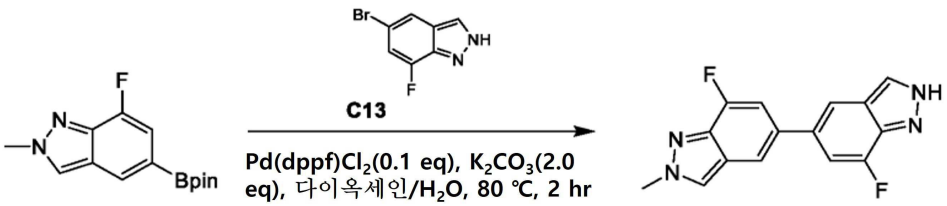


C11 C12

[0525]

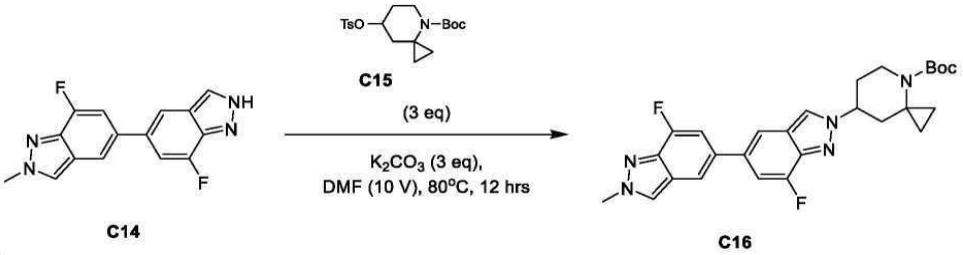
[0526] 다이옥세인(6.00 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2-메틸-인다졸(800 mg, 3.49 mmol, 1 eq), BPD(887 mg, 4.63 mmol, 1.5 eq), KOAc(1.03 g, 10.5 mmol, 3 eq), Pd(dppf)Cl_2(142 mg, 349 umol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, **석유 에터/아세트산 에틸** = **10/1** 내지 **1/1**)로 정제하여 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(890 mg, 92%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 277.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.89 - 8.07 (m, 2 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 4.26 (s, 3 H) 1.38 (s, 12 H). **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -130.794.

[0527] 중간체 C14의 합성



[0528] 다이옥세인(7.00 mL) 및 H_2O(700 uL) 중 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(700 mg, 2.54 mmol, 1.1 eq), 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(495 mg, 2.30 mmol, 1 eq), K_2CO_3(637 mg, 4.61 mmol, 2 eq) 및 Pd(dppf)Cl_2(168 mg, 230 umol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, **석유 에터/아세트산 에틸** = **1/0** 내지 **1/1**)로 정제하여 7-플루오로-5-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2-메틸-인다졸(EVAL-0123-26, 210 mg, 32.0%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 285.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.03 - 10.53 (m, 1 H) 8.17 (d, *J*=3.30 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.74 (d, *J*=1.10 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H) 7.39 (dd, *J*=11.92, 1.16 Hz, 1 H) 6.65 - 6.75 (m, 1 H) 4.29 (s, 3 H). **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -126.56, -128.35, -131.73

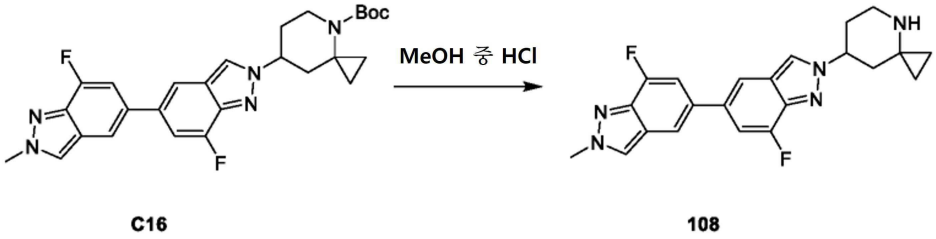
[0529] 중간체 C16의 합성



[0530]

[0531] DMF(500 uL) 중 7-플루오로-5-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2-메틸-인다졸(50.0 mg, 175 umol, 1 eq), 삼차-뷰틸 7-(p-톨릴설폰일옥시)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(201 mg, 527 umol, 3 eq), K_2CO_3(72.9 mg, 527 umol, 3 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. H_2O(**20.0** mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(**3**.00 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(**3** x **4.00** mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(**3** x **4.00** mL)로 세척하고, **Na_2SO_4**로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 50%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-[7-플루오로-5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(17.0 mg, 13.9%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 494.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=2.62 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=1.19 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=1.19 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=13.47, 1.19 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J*=12.40, 1.19 Hz, 1 H), 5.03 - 5.18 (m, 1 H), 4.21 - 4.36 (m, 4 H), 3.10 (br t, *J*=12.99 Hz, 1 H), 2.69 (br t, *J*=12.40 Hz, 1 H), 2.23 - 2.41 (m, 1 H), 2.12 (br dd, *J*=12.93, 1.73 Hz, 1 H), 1.52 (s, 9 H), 1.33 - 1.45 (m, 2 H), 0.85 - 0.99 (m, 1 H), 0.57 - 0.73 (m, 2 H). **^{19}F NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -128.430.

[0532] 화합물 108의 합성



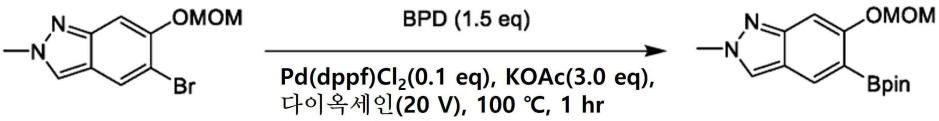
C16 108

[0533]

[0534] HCl/MeOH(4 M, 1.52 mL, 2. eq) 중 삼차-뷰틸 7-[7-플루오로-5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(15.0 mg, 30.3 umol, 1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 4시간 동안 15 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 **용매**를 제거하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-CH_3CN]; B%: 1%-50%, 8분)로 정제하여 2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-5-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸(EVAL-0123-28, 7.92 mg, 61%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 394.0 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.46 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 8.34 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=3.25, 1.25 Hz, 2 H) 7.38 (ddd, *J*=12.95, 8.69, 1.38 Hz, 2 H) 5.02 - 5.09 (m, 1 H) 4.26 (s, 3 H) 3.61 - 3.70 (m, 1 H) 3.42 (br dd, *J*=7.38, 2.75 Hz, 1 H) 2.84 - 2.97 (m, 1 H) 2.46 - 2.63 (m, 2 H) 1.95 (dd, *J*=14.07, 3.69 Hz, 1 H) 1.13 - 1.22 (m, 2 H) 0.96 - 1.12 (m, 2 H). **^{19}F NMR** (376 MHz, MeOD-d_4) δ ppm -131.198, -131.239.

[0535] **실시예 22: 화합물 110의 합성**

[0536] 중간체 C18의 합성

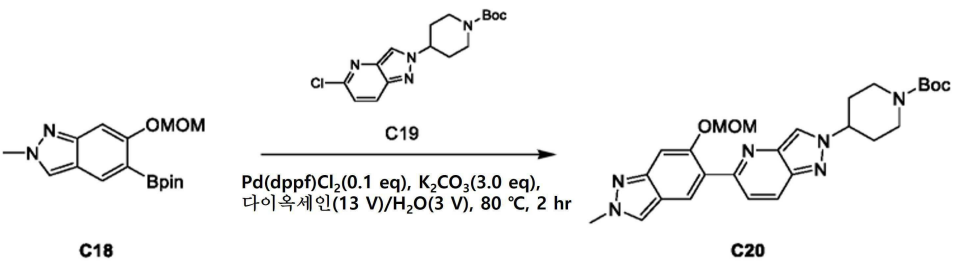


C17 C18

[0537]

[0538] 1,4-다이옥세인(2.00 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(210 mg, 829 umol, 1.5 eq), 5-브로모-6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸(150 mg, 553 umol, 1 eq) 및 사이클로펜틸(다이페닐)포스페인;다이클로로메테인;다이클로로 팔라듐;철(45.1 mg, 55.3 umol, 0.1 eq)의 혼합물에 아세트산 포타슘(162 mg, 1.66 mmol, 3.0 eq)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 **아세트산 에틸(30.0** mL)로 희석하고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(300 mg)을 고체로서 수득하였다. 조생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 319.1 $[M+H]^+$.

[0539] 중간체 C20의 합성



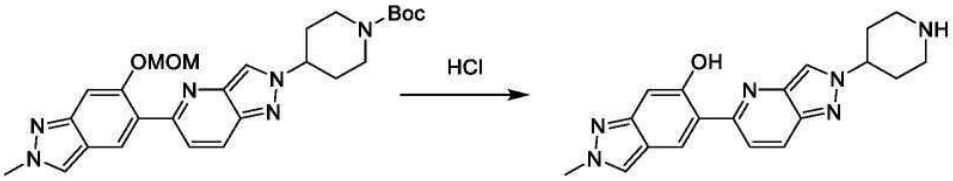
C18 C20

[0540]

[0541] 1,4-다이옥세인(2.00 mL) 및 H_2O(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(185 mg, 550 umol, 1.00 eq), 6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(175 mg, 0.550 mmol, 1 eq) 및 K_2CO_3(228 mg, 1.65 mmol, 3.0 eq)의 혼합물에 다이삼차-뷰틸(사

이클로펜틸)포스페인;다이클로로팔라듐;철(35.8 mg, 55.0 umol, 0.1 eq)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20 ℃까지 냉각하고, 물(30.0 mL)로 퀜칭하고, 아세트산 에틸(5 x 10.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하였다. 반응 혼합물을 분취용-TLC(SiO_2, **아세트산 에틸:메탄올** = 10:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-(6-(메톡시메톡시)-2-메틸-2H-인다졸-5-일)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 14.7% 수율)를 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 493.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.25 (s, 1H) 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H) 7.38 (s, 1H), 5.23 (s, 2H) 4.61 (tt, *J* = 4.0, 11.5 Hz, 1H) 4.45 - 4.29 (m, 2H) 4.20 (s, 3H) 3.44 (s, 3H) 3.07 - 2.90 (m, 2H) 2.33 - 2.22 (m, 2H) 2.21 - 2.11 (m, 2H) 1.50 (s, 9H)

[0542] 화합물 110의 합성

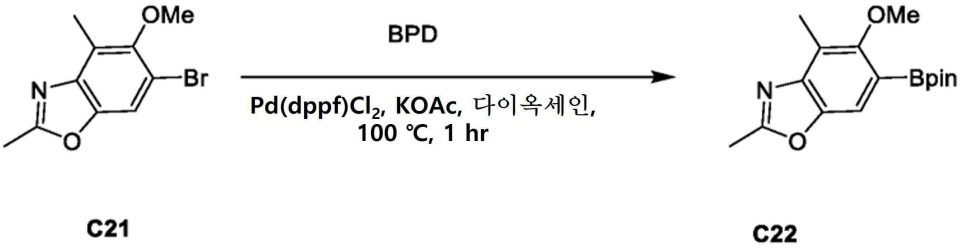


[0543]

[0544] DCM(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-[6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(008-3, 40.0 mg, 81.2 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(2 M, 2.00 mL)의 용액을 2시간 동안 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 아세트산 에틸(10.0 mL)로 60분 동안 25 ℃에서 연화하여 2-메틸-5-[2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]인다졸-6-올(22.1 mg, 70.9%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 349.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.99 (s, 1 H) 8.93 (d, J=9.17 Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.24 (d, J=9.17 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 5.14 - 5.33 (m, 1 H) 4.35 (s, 3 H) 3.62 - 3.79 (m, 2 H) 3.34 - 3.47 (m, 2 H) 2.50 - 2.70 (m, 4 H)

[0545] **실시예 23: 화합물 114의 합성**

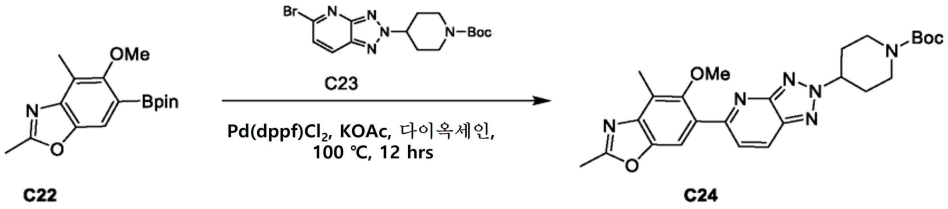
[0546] 중간체 C22의 합성



[0547]

[0548] 다이옥세인(6.00 mL) 중 6-브로모-5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸(300 mg, 1.17 mmol, 1 eq)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(446 mg, 1.76 mmol, 1.5 eq), KOAc(344 mg, 3.51 mmol, 3 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(85.7 mg, 117 umol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(10/1 내지 3/1)로 용출하여 5-메톡시-2,4-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤즈옥사졸(150 mg, 42.2%)을 고체로서 수득하였다. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.65 (s, 1H) 3.80 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 1.39 (s, 12H)

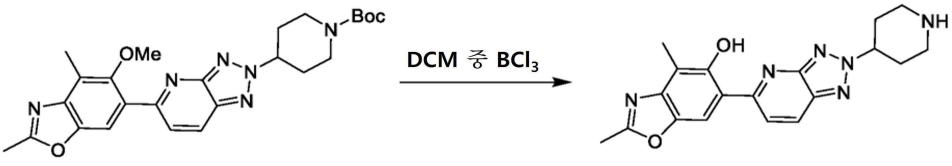
[0549] 중간체 C24의 합성



[0550]

[0551] 다이옥세인(2.80 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(253 mg, 663 umol, 1.5 eq)의 용액에 5-메톡시-2,4-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3-벤즈옥사졸(134 mg, 442 umol, 1 eq) 및 KOAc(130 mg, 1.33 mmol, 3 eq) 및 다이삼차 뷰틸(사이클로펜틸) 포스페인;다이클로로팔라듐;철(28.8 mg, 44.2 umol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(10/1 내지 3/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(90.0 mg, 42.5%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 479.3 $[M+H]^+$.

[0552] 화합물 114의 합성

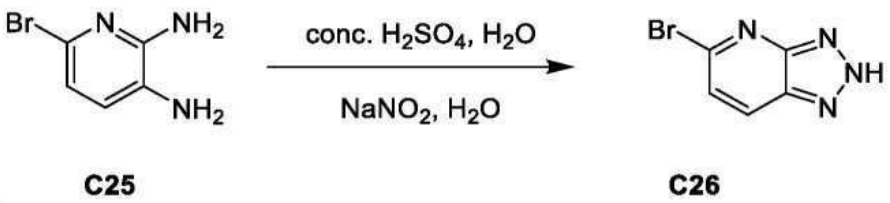


[0553]

[0554] DCM(8.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(80.0 mg, 167 umol, 1 eq)의 용액에 BCl_3(DCM 중 1 M, 501 uL, 3 eq)을 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 40 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-CH_3CN]; B%: 5%-55%, 8분)로 정제하여 5-메톡시-2,4-다이메틸-6-[2-(4-피페리딜)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-5-일]-1,3-벤즈옥사졸(1.95 mg, 3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 365.0 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H) 8.27 (d, J = 9.4 Hz, 1H) 8.17 (s, 1H) 5.13 - 5.00 (m, 1H) 3.30 (br s, 2H) 3.02 - 2.89 (m, 2H) 2.65 (s, 3H) 2.49 (s, 3H) 2.45 - 2.28 (m, 4H).

[0555] **실시예 24: 화합물 113의 합성**

[0556] 중간체 C26의 합성

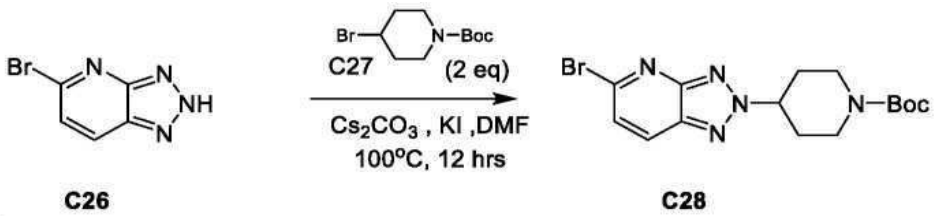


[0557]

[0558] H_2O(214 mL) 중 H_2SO_4(64.0 mL)의 용액에 6-브로모피리딘-2, 3-다이아민(5.00 g, 26.6 mmol, 1 eq)을 5 ℃에서 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 그 후, H_2O(64.0 mL) 중 $NaNO_2$(2.16 g, 31.38 mmol, 1.18 eq)의 용액을 첨가하였고, 반응 혼합물을 16시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.5)는 모든 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 물로 세척한 후, 진공 건조시켜 5-브로모-2H-트라이아졸로[4,5-b]피리딘(3.00 g, 57%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 198.9, 209.9 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm

8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H) 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

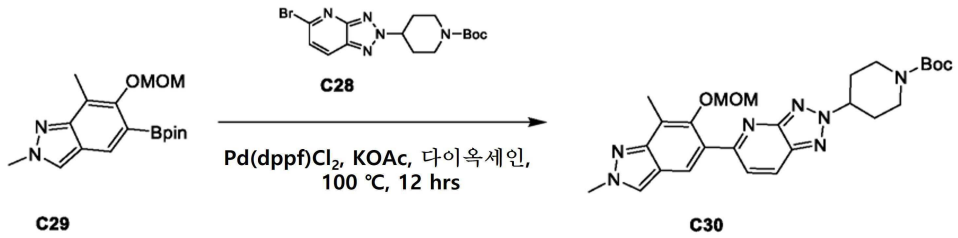
[0559] 중간체 C28의 합성



[0560]

[0561] DMF(40.0 mL) 중 5-브로모-2H-트라이아졸로[4,5-b]피리딘(3.00 g, 15.0 mmol, 1 eq)의 용액에 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(7.97 g, 30.1 mmol, 2 eq), KI(5.00 g, 30.1 mmol, 2 eq) 및 Cs_2CO_3(24.5 g, 75.3 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.8)는 모든 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응액을 여과하였고 여과물을 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 80 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-CH_3CN]; B%: 40%-80%, 7분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.40 g, 41.6%)를 백색 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 326.0, 328.0 $[M+H-tBu]^+$. **^1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H) 7.56 - 7.45 (m, 1H) 5.02 - 4.86 (m, 1H) 4.35 - 4.13 (m, 2H) 3.15 - 2.98 (m, 2H) 2.40 - 2.18 (m, 4H) 1.50 (s, 9H).

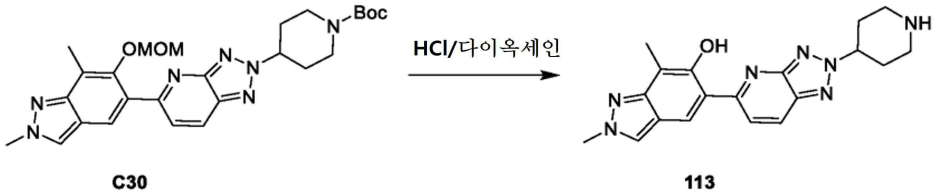
[0562] 중간체 C30의 합성



[0563]

[0564] 다이옥세인(2.00 mL) 중 6-(메톡시메톡시)-2,7-다이메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(50.0 mg, 150 umol, 1 eq)의 용액에 삼차-뷰틸 4-(5-브로모트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(86.3 mg, 225 umol, 1.5 eq), KOAc(44.2 mg, 451 umol, 3 eq) 및 다이삼차-뷰틸(사이클로펜틸)포스페인;다이클로로팔라듐;철(9.81 mg, 15.0 umol, 0.1 eq)을 첨가하였다. 반응물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 농축하여 삼차-뷰틸 4-[5-(6-하이드록시-2,7-다이메틸-인다졸-5-일)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 13.0%)를 오일로서 수득하였다. 조생성물을 어떠한 정제도 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 508.3 $[M+H]^+$

[0565] 화합물 113의 합성



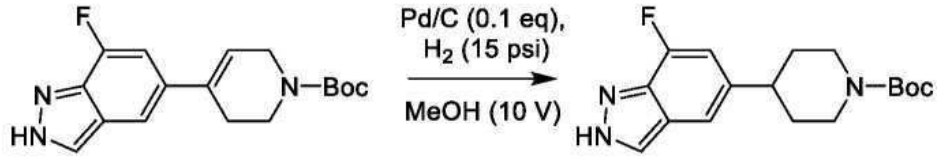
[0566]

[0567] 미정제 삼차-뷰틸 4-[5-(6-하이드록시-2,7-다이메틸-인다졸-5-일)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 80.0 umol, 1 eq)에 HCl/다이옥세인(2.00 mL)을 첨가하였고 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 80 * 40 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-CH_3CN]; B%: 30%-80%, 7분)로 정제하여 2,7-다이메틸-5-[2-(4-피페리딜)트라이아졸로[4,5-b]피리딘-5-일]인다졸-6-올(11.2 mg)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 364.1

$[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ ppm 8.85 (s, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H) 8.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H) 5.32 - 5.37 (m, 1H) 4.35 (s, 3H) 3.64 (td, J = 4.1, 13.2 Hz, 2H) 3.47 - 3.35 (m, 2H) 2.78 - 2.55 (m, 4H) 2.49 (s, 3H).

[0568] **실시예 25: 화합물 115의 합성**

[0569] 중간체 C32의 합성

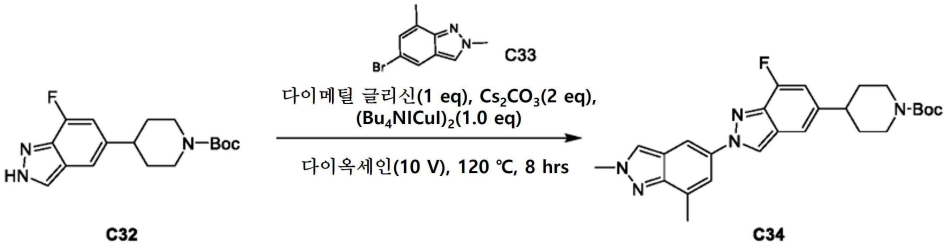


C31 C32

[0570]

[0571] MeOH (4.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-3,6-다이하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 126 umol, 1 eq)의 용액에 Pd/C(29.7 mg, 12.6 umol, 5% 순도, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 H_2(15 Psi)하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1, Rf = 0.38)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 필터 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 유기층을 감압 농축하여 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(600 mg, 59.6%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 264.0 $[M+H-tBu]^+$ ^1H NMR (메탄올-d_4, 400 MHz) δ ppm 7.99 - 8.12 (1H, m), 7.39 - 7.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.23 (2H, br d, J = 13.4 Hz), 2.76 - 2.97 (3H, m), 1.89 (2H, br d, J = 12.5 Hz), 1.63 (2H, qd, J = 12.6 Hz, J = 4.3 Hz), 1.49 (s, 9H)

[0572] 중간체 C34의 합성

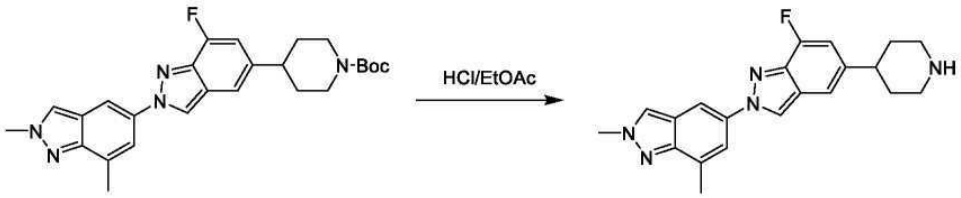


C32 C34

[0573]

[0574] 다이옥세인(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 156 umol, 1 eq), 5-브로모-2,7-다이메틸-인다졸(35.2 mg, 156 umol, 1 eq), 다이메틸 글리신(16.1 mg, 156 umol, 1 eq), 아이오딘화 구리;테트라뷰틸암모늄;이아이오딘화물(175 mg, 156 umol, 1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 8시간 동안 120 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1, Rf = 0.38)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 필터 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 유기층을 감압 농축하고 증발 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(16.0 mg, 19.8%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 464.2 $[M+H]^+$ ^1H NMR (클로로폼-d, 400 MHz) δ ppm 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.4 Hz,), 7.64 (1H, s), 7.37 (1H, br s), 6.87 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.29 (5H, s), 2.78 - 2.92 (2H, m), 2.66 - 2.77 (4H, m), 1.91 (2H, br d, J = 12.5 Hz), 1.60 - 1.74 (2H, m), 1.49 - 1.52 (9H, m)

[0575] 화합물 115의 합성



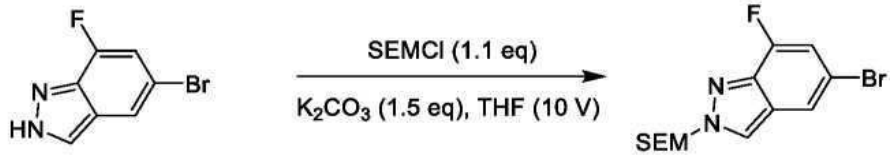
C34 115

[0576]

[0577] EtOAc(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(16.0 mg, 34.5 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 1.23 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.01)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-5-(4-피페리딜)인다졸(13.4 mg, 95.9%, HCl)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 364.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($MeOD-d_4$, 400 MHz) δ ppm 8.88 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.59 (s, 1H) 8.22 (d, 1H, *J*=1.5 Hz) 7.92 (d, 1H, *J*=0.7 Hz) 7.50 (s, 1H) 7.05 (d, 1H, *J*=12.6 Hz) 4.36 (s, 3H) 3.56 (br d, 2H, *J*=12.7 Hz) 3.1-3.3 (m, 2H) 3.0-3.1 (m, 1H) 2.7-2.8 (m, 3H) 2.20 (br d, 2H, *J*=13.6 Hz) 1.9-2.1 (m, 2H) **^{19}F NMR** ($MeOD-d_4$, 376 MHz) δ ppm -130.491 (s, 1F)

[0578] **실시예 26: 화합물 117의 합성**

[0579] 중간체 C36의 합성

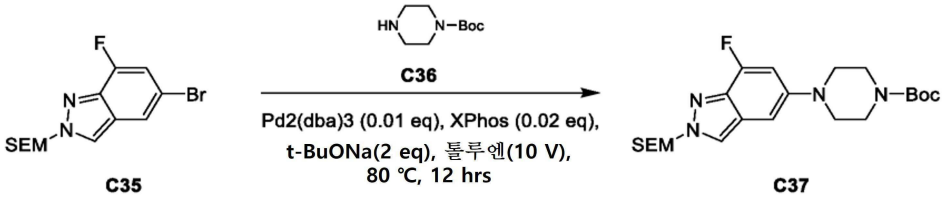


C35 C36

[0580]

[0581] THF(10.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(1.00 g, 4.65 mmol, 1 eq), SEM-Cl(852 mg, 5.12 mmol, 905 uL, 1.1 eq), K_2CO_3(964 mg, 6.98 mmol, 1.5 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 4/1, Rf = 0.60)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. H_2O를 첨가하여 반응 혼합물을 25 ℃에서 퀜칭한 후, EtOAc(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하였다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(5.00 mL)로 연화하여 2-[(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)메톡시]에틸-트라이메틸-실레인(900 mg, 50.4%)을 황색 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 345.0, 347.0 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7.91-8.25 (m, 1H) 7.62-7.78 (m, 1H) 7.11-7.36 (m, 1H) 4.63-5.89 (m, 2H) 3.52-3.77 (m, 2H) 0.80-1.08 (m, 2H) 0.02-0.04 (m, 9H)

[0582] 중간체 C37의 합성



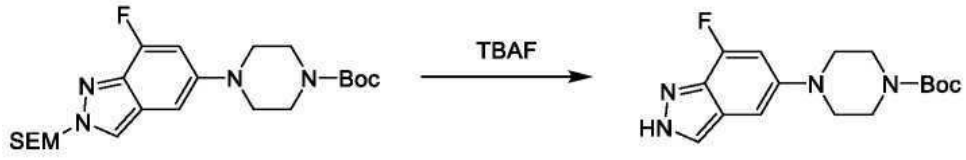
C35 C37

[0583]

[0584] 톨루엔(10.0 mL) 중 2-[(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)메톡시]에틸-트라이메틸-실레인(900 mg, 2.61 mmol,

1 eq), 삼차-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트(631 mg, 3.39 mmol, 1.3 eq), t-BuONa(500 mg, 5.21 mmol, 2 eq), 다이사이클로헥실-[2-(2,4,6-트라이아이소프로필페닐)페닐]포스페인(248 mg, 521 umol, 0.2 eq) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(238 mg, 260 umol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1, Rf = 0.73)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. H_2O(30.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 25 ℃에서 퀜칭한 후, EtOAc(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 필터 셀라이트 패드를 통해 여과한 후, 유기층을 감압 농축하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(900 mg, 77%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 451.2 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** (클로로폼-d, 400 MHz) δ ppm 7.91 - 8.04 (1H, m), 6.69 - 6.95 (2H, m), 5.66 - 5.81 (2H, m), 3.61 (4H, br t, J = 5.0 Hz), 3.05 - 3.13 (4H, m), 1.50 (9H, s), 1.26 - 1.29 (2H, m), 0.95 (2H, dd, J = 7.5 Hz, J = 3.6 Hz), -0.08 - 0.02 (9H, m)

[0585] 중간체 C38의 합성

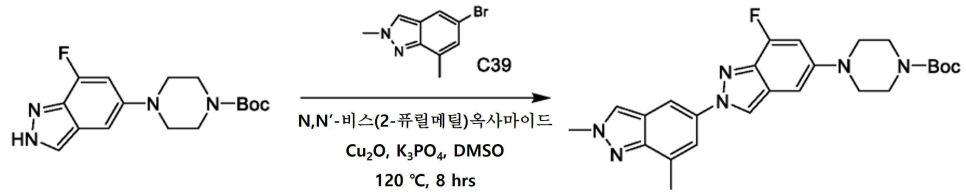


C37 C38

[0586]

[0587] THF(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-2-(2-트라이메틸실릴에톡시메틸)인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(50.0 mg, 110 umol, 1 eq) 및 TBAF(1 M, 554 uL, 5 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1, Rf = 0.30)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. **H_2O(20.0 mL)**를 첨가하여 반응 혼합물을 25 ℃에서 퀜칭하고, 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, **석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1** 내지 2/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(300 mg, 42.2%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 321.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 9.8-10.7 (m, 1H) 8.00 (d, 1H, *J*=3.4 Hz) 6.8-7.0 (m, 2H) 3.5-3.7 (m, 4H) 3.0-3.2 (m, 4H) 1.50 (s, 9H)

[0588] 중간체 C40의 합성



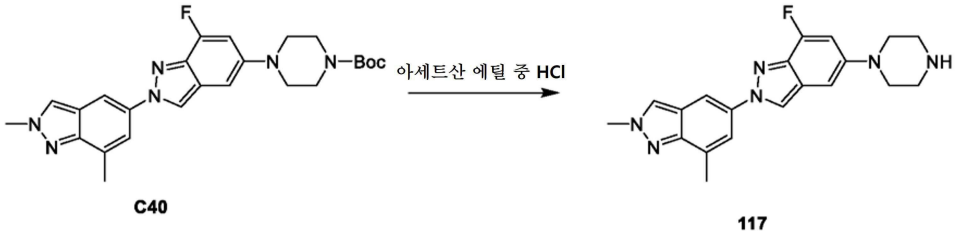
C38 C40

[0589]

[0590] DMSO(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 312 umol, 1.5 eq), 5-브로모-2,7-다이메틸-인다졸(46.8 mg, 208 umol, 1 eq), Cu_2O(2.98 mg, 20.8 umol, 2.13 uL, 0.1 eq), N,N'-비스(2-퓨릴메틸)옥사마이드(5.17 mg, 20.8 umol, 0.1 eq), K_3PO_4(88.3 mg, 416 umol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 8시간 동안 120 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 물(**10.0** mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 **25** ℃에서 퀜칭한 후, **아세트산 에틸(3 x 15.0** mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 **Na_2SO_4**로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(10.0 mg, 9.83%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**:

(ESI, *m/z*): 465.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.31 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.00 (s, 1H) 7.95 (d, 1H, *J*=1.3 Hz) 7.64 (d, 1H, *J*=0.9 Hz) 6.85 (dd, 1H, *J*=1.8, 13.3 Hz) 6.75 (d, 1H, *J*=1.7 Hz) 4.2-4.4 (m, 3H) 3.6-3.7 (m, 4H) 3.0-3.2 (m, 4H) 2.72 (s, 3H) 1.51 (s, 9H) ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 376 MHz) δ ppm -127.29 (s, 1F)

[0591] 화합물 117의 합성

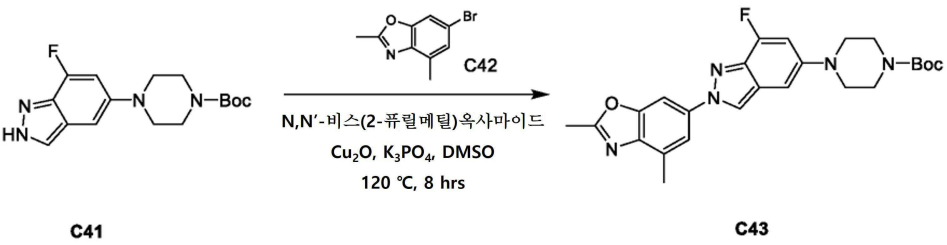


[0592]

[0593] 아세트산 에틸(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(10.0 mg, 21.5 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.01)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(5.00 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-5-피페라진-1-일-인다졸(, 6.55 mg, 73.9%, HCl)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 365.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.90 (d, 1H, *J*=2.8 Hz) 8.44 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.12 (d, 1H, *J*=12.4 Hz) 6.88 (s, 1H) 4.19 (s, 3H) 3.30-3.32 (m, 4H) 3.24-3.28 (m, 4H) 2.59 (s, 3H) ^{19}F NMR (MeOD-d_4, 376 MHz) δ ppm -129.37 (s, 1F).

[0594] **실시예 27: 화합물 119의 합성**

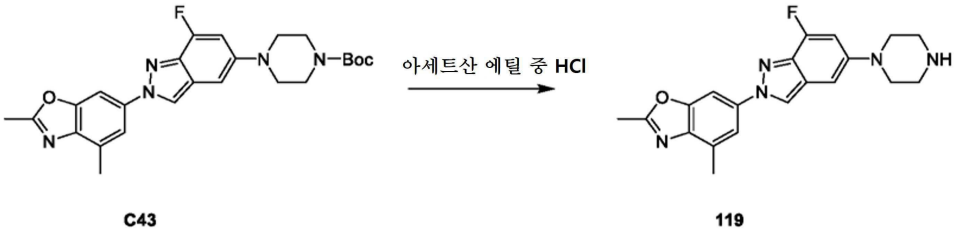
[0595] 중간체 C43의 합성



[0596]

[0597] DMSO(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 312 umol, 1.5 eq), 6-브로모-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸(47.0 mg, 208 umol, 1 eq), N,N'-비스(2-퓨릴메틸)옥사마이드(5.17 mg, 20.8 umol, 0.1 eq), Cu_2O(2.98 mg, 20.8 umol, 2.13 uL, 0.1 eq), K_3PO_4(88.3 mg, 416 umol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 8시간 동안 120 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. LC-MS에 몇 가지 새로운 피크가 나타났고 원하는 화합물의 73%가 검출되었다. 물(10.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 25 ℃에서 퀜칭한 후, **아세트산 에틸**(10.0 mL)로 희석하고 **아세트산 에틸**(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(5.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(10.0 mg, 9.29%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 466.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.31 (d, 1H, *J*=2.6 Hz) 7.86 (d, 1H, *J*=1.8 Hz) 7.68 (s, 1H) 6.86 (dd, 1H, *J*=1.7, 13.3 Hz) 6.73 (d, 1H, *J*=1.6 Hz) 3.6-3.7 (m, 4H) 3.1-3.1 (m, 4H) 2.69 (d, 6H, *J*=6.4 Hz) 1.51 (s, 9H).

[0598] 화합물 119의 합성



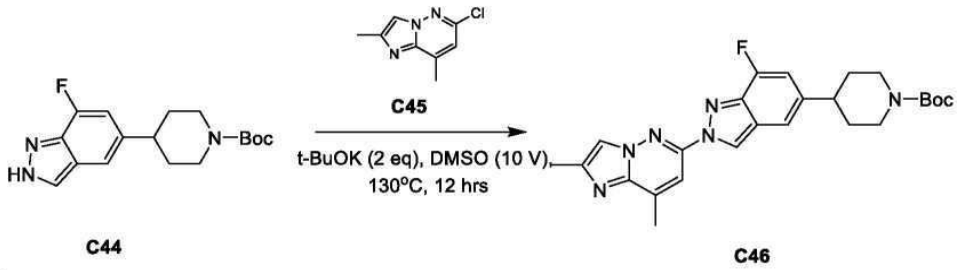
C43 119

[0599]

[0600] 아세트산 에틸(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(10.0 mg, 21.5 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 1.00 mL)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.01)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-(7-플루오로-5-피페라진-1-일-인다졸-2-일)-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸(7.55 mg, 96%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 366.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($MeOD-d_4$, 400 MHz) δ ppm 8.76 (d, 1H, *J*=2.6 Hz) 8.02 (d, 1H, *J*=1.6 Hz) 7.82 (d, 1H, *J*=1.0 Hz) 7.05 (d, 1H, *J*=13.6 Hz) 6.97 (d, 1H, *J*=1.8 Hz) 3.42 (s, 8H) 2.69 (s, 3H) 2.66 (s, 3H) **^{19}F NMR** ($MeOD-d_4$, 376 MHz) δ ppm -129.308 (s, 1F)

[0601] **실시예 28: 화합물 120의 합성**

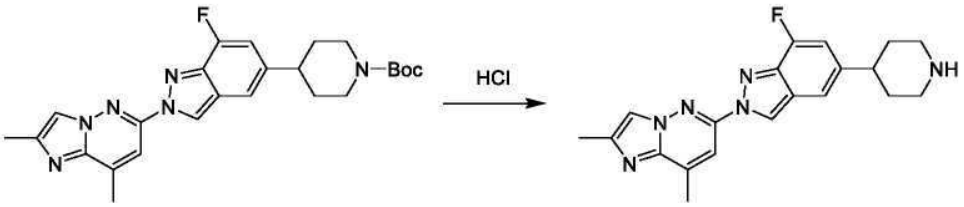
[0602] 중간체 C46의 합성



[0603]

[0604] DMSO(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페리딘-1-카복실레이트(E100 mg, 313 umol, 1 eq)의 용액에 t-BuOK(70.2 mg, 626 umol, 2 eq) 및 6-클로로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(56.8 mg, 313 umol, 1 eq)을 첨가하였다. 물(**10.0** mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 **25** ℃에서 퀜칭한 후, **아세트산 에틸** (10.0 mL)로 희석하고 **아세트산 에틸(3 x 15.0** mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 **Na_2SO_4**로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(15.0 mg, 10%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 465.3 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.94 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.02 (d, 1H, *J*=0.9 Hz) 7.74 (s, 1H) 7.30 (br s, 1H) 6.90 (d, 1H, *J*=12.3 Hz) 4.1-4.5 (m, 2H) 2.7-2.9 (m, 6H) 2.5-2.6 (m, 3H) 1.8-2.0 (m, 2H) 1.6-1.7 (m, 2H) 1.51 (s, 9H) **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 376 MHz) δ ppm -128.21 (s, 1F).

[0605] 화합물 120의 합성



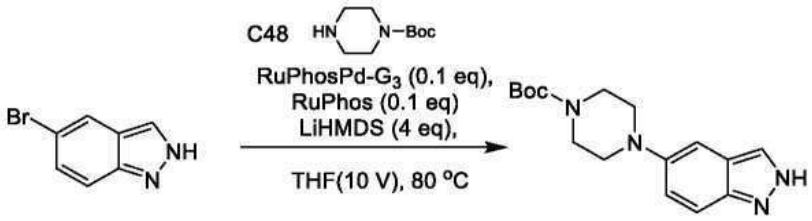
C46 120

[0606]

[0607] EtOAc(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페리딘-1-카복실레이트(15.0 mg, 32.2 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.01)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-5-(4-피페리딜)인다졸-2-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(12.4 mg, 92.4%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 365.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($MeOD-d_4$, 400 MHz) δ ppm 9.27 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 8.67 (d, 1H, *J*=1.1 Hz), 8.36 (d, 1H, *J*=0.7 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 3.55 (br d, 2H, *J*=12.8 Hz), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.85 (d, 3H, *J*=0.9 Hz), 2.68 (d, 3H, *J*=0.6 Hz), 2.18 (br d, 2H, *J*=14.2 Hz), 1.9-2.0 (m, 2H) **^{19}F NMR** ($MeOD-d_4$, 376 MHz) δ ppm -129.69 (s, 1F)

[0608] **실시예 29: 화합물 121의 합성**

[0609] 중간체 C49의 합성

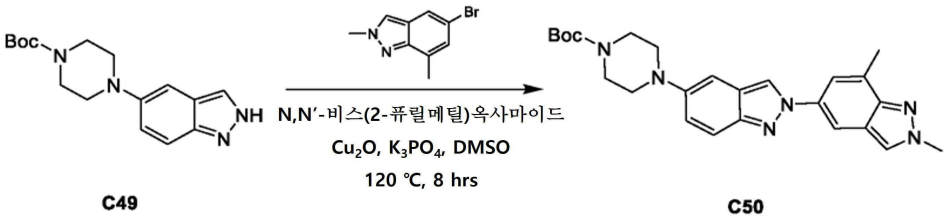


C47 C49

[0610]

[0611] THF(10.0 mL) 중 삼차-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트(1.13 g, 6.09 mmol, 1.2 eq), LiHMDS(1 M, 20.1 mL, 4 eq), 5-브로모-2H-인다졸(1.00 g, 5.08 mmol, 1 eq) [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설폰일옥시-팔라듐;다이사이클로헥실-[2-(2,6-다이아이소프로폭시페닐)페닐]포스페인(424 mg, 507 umol, 0.1 eq), 다이사이클로헥실-[2-(2,6-다이아이소프로폭시페닐)페닐]포스페인(236 mg, 507 umol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 물(**10.0** mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 **25** ℃에서 퀜칭한 후, **아세트산 에틸(3 x 20.0** mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, **석유 에터/아세트산 에틸 = 10/1** 내지 3/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 29%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 303.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm 12.85 (br s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.42 (br d, 1H, *J*=9.0 Hz) 7.2-7.2 (m, 1H) 7.12 (s, 1H) 3.48 (br s, 4H) 3.01 (br d, 4H, *J*=4.3 Hz) 1.42 (s, 9H)

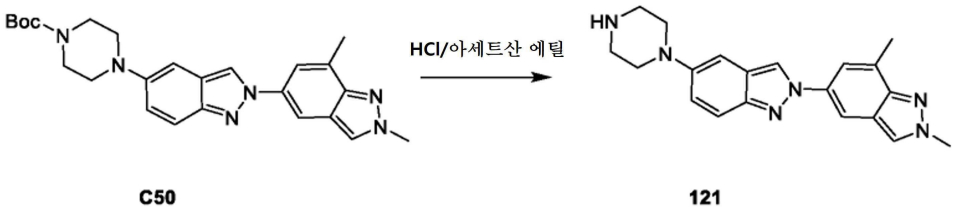
[0612] 중간체 C50의 합성



[0613]

[0614] DMSO(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(150 mg, 496 umol, 1.5 eq), 5-브로모-2,7-다이메틸-인다졸(74.4 mg, 330 umol, 1 eq), N,N'-비스(2-퓨릴메틸)옥사마이드(8.21 mg, 33.0 umol, 0.1 eq), K_3PO_4(140.4 mg, 661 umol, 2 eq) 및 Cu_2O(4.73 mg, 33.0 umol, 3.38 uL, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 8시간 동안 120 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 소모되고 원하는 화합물의 36%가 검출되었음을 보여주었다. 물(10.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 25 ℃에서 퀜칭한 후, **아세트산 에틸**(10.0 mL)로 희석하고 **아세트산 에틸**(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 **염수**(5.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 45%-65%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(12.0 mg, 7.31%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 447.2 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=9.3 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=0.6 Hz), 7.18 (dd, 1H, *J*=2.1, 9.5 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*=1.7 Hz), 4.28 (s, 3H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.1-3.1 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

[0615] 화합물 121의 합성

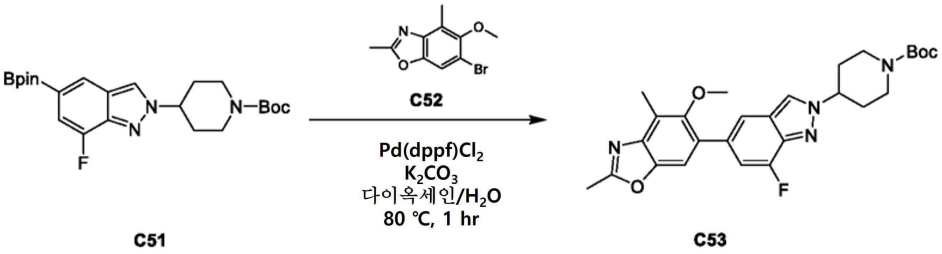


[0616]

[0617] 아세트산 에틸(500 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(12.0 mg, 26.8 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4 M, 958 uL)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.01)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 2,7-다이메틸-5-(5-피페라진-1-일인다졸-2-일)인다졸(8.95 mg, 93.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 347.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.21 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J*=1.4 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, *J*=9.3 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J*=2.1, 9.5 Hz), 7.04 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 4.21 (s, 3H), 3.35 (br d, 4H, *J*=5.2 Hz), 3.27 (br s, 4H), 2.60 (s, 3H)

[0618] **실시예 30: 화합물 123의 합성**

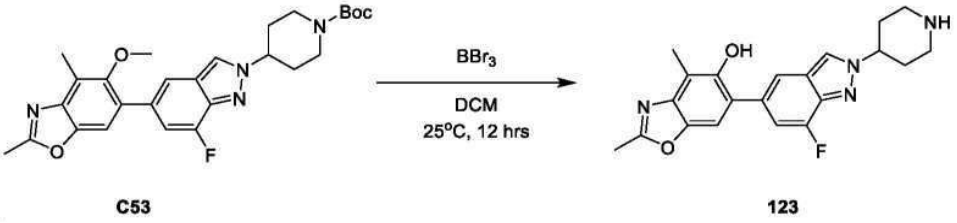
[0619] 중간체 C53의 합성



[0620]

[0621] 다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸(76.7 mg, 299 umol, 1.0 eq)의 혼합물에 H_2O(0.400 mL) 중 K_2CO_3(82.7 mg, 599 umol, 2.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(43.8 mg, 59.9 umol, 0.20 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(130 mg, 82.5%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 495.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.45 (d, *J*=2.62 Hz, 1 H) 7.68 (d, *J*=1.07 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.27 (dd, *J*=12.87, 1.19 Hz, 1 H) 4.74 (s, 1 H) 4.30 (br d, *J*=13.95 Hz, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.05 (br s, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 2.07 - 2.29 (m, 4 H) 1.51 (s, 9 H).

[0622] 화합물 123의 합성

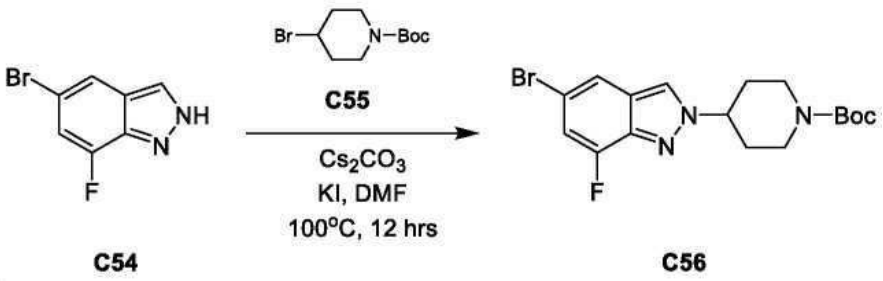


[0623]

[0624] 다이클로로메테인(6.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(5-메톡시-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(60.0 mg, 121 umol, 1.00 eq)의 용액에 BBr_3(152 mg, 607 umol, 5.00 eq)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-55%, 8분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-5-올(EVAL-0122-0016, 25.3 mg, 55%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 381.2 $[M+H]^{+\cdot}$ ^{1}HNMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=1.00 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.21 (dd, *J*=12.76, 1.13 Hz, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 1 H) 3.27 (br s, 2 H) 2.88 (td, *J*=12.54, 2.31 Hz, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 2.48 (s, 3 H) 2.26 (br s, 2 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H).

[0625] **실시예 31: 화합물 125의 합성**

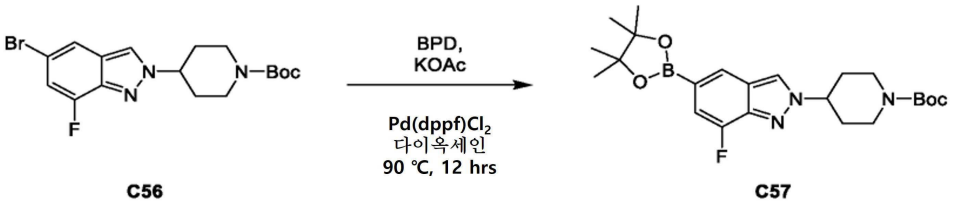
[0626] 중간체 C56의 합성



[0627]

[0628] N,N-다이메틸폼아마이드(50.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(5.00 g, 23.2 mmol, 1.0 eq)의 용액을 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(18.4 g, 69.7 mmol, 3.0 eq), KI(11.5 g, 69.7 mmol, 3.0 eq) 및 Cs_2CO_3(37.8 g, 116 mmol, 5.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하고 염수(2 x 100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(50/1 내지 5/1)로 용출하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 분취용-HPLC(컬럼: Xtimate C18 10 u 250 mm * 8 0 mm; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 60%-95%, 25분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(3.00 g, 29%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 342.0 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (d, *J*=2.86 Hz, 1 H) 7.81 (d, *J*=1.55 Hz, 1 H) 7.26 (dd, *J*=11.03, 1.49 Hz, 1 H) 4.69 - 4.84 (m, 1 H) 4.09 (br d, *J*=11.68 Hz, 2 H) 2.95 (br s, 2 H) 2.12 (br dd, *J*=12.10, 2.09 Hz, 2 H) 1.88 - 1.97 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H)

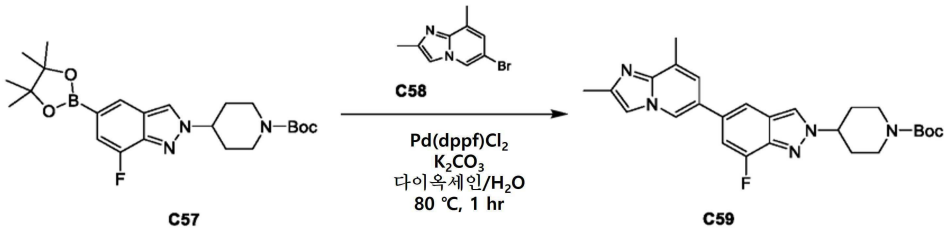
[0629] 중간체 C57의 합성



[0630]

[0631] 다이옥세인(25.0 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.50 g, 6.28 mmol, 1.0 eq) 및 비스(피나콜라토)다이보론(4.78 g, 18.8 mmol, 3.0 eq)의 혼합물을 아세트산 포타슘(1.23 g, 12.5 mmol, 2.0 eq)에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 버블링하였다. 그 후, 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)(493 mg, 627 umol, 0.10 eq)를 한 번에 첨가하였고 혼합물을 추가로 5분 동안 아르곤으로 버블링하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(3.00 g, 91.2%)를 오일로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 446.2 [M+H]$^+$ ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.66 (d, J=2.81 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.07 (d, J=12.23 Hz, 1 H) 4.76 (s, 1 H) 4.10 (br d, J=12.10 Hz, 2 H) 2.97 (br s, 2 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 1.89 - 1.98 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.30 (s, 12 H)

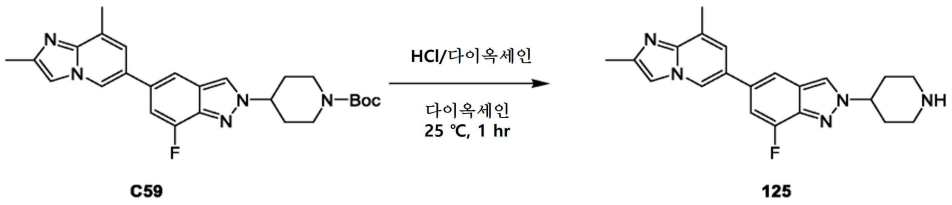
[0632] 중간체 C59의 합성



[0633]

[0634] 다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.20 g, 449 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(67.4 mg, 299 umol, 1.0 eq)의 혼합물에 H_2O(0.400 mL) 중 K_2CO_3(82.8 mg, 599 umol, 2.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(43.8 mg, 59.9 umol, 0.20 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.15 g, 73.4%)를 오일로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 464.2 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (s, 1 H) 8.64 (d, *J*=2.41 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 4.77 (br t, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 3.33 (s, 3 H) 2.90 - 3.07 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.11 - 2.17 (m, 2 H) 1.95 - 2.04 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H)

[0635] 화합물 125의 합성

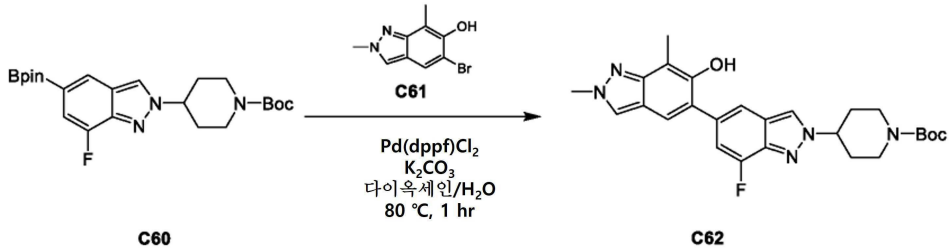


[0636]

[0637] 다이옥세인(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(65.0 mg, 140 umol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.0 M, 1.30 mL, 37.1 eq)을 N_2 보호하에 점적하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 고체를 얻었다. 고체를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸(35.4 mg, 62.6%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 364.1 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.90 (s, 1 H) 8.59 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.97 (dd, *J*=12.38, 1.13 Hz, 2 H) 7.43 (dd, *J*=12.51, 1.38 Hz, 1 H) 5.00 (dt, *J*=10.04, 5.05 Hz, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 2 H) 3.32 (br s, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 2.60 (d, *J*=0.88 Hz, 3 H) 2.43 - 2.55 (m, 4 H). **^{19}F NMR** (377 MHz, 메탄올-d4) δ ppm -129.79 (s, 1 F)

[0638] **실시예 32: 화합물 126의 합성**

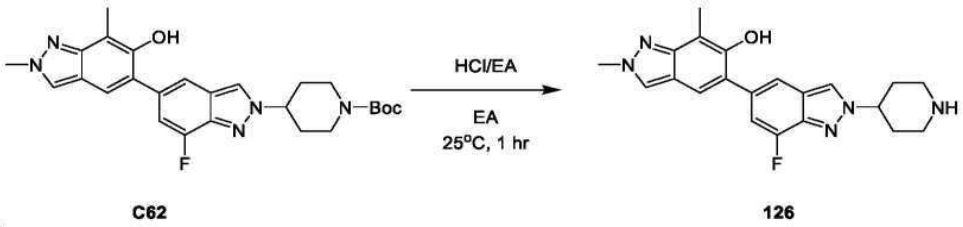
[0639] 중간체 C62의 합성



[0640]

[0641] 다이옥세인(2.40 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(BC, 300 mg, 674 umol, 1.50 eq) 및 5-브로모-2,7-다이메틸-인다졸-6-올(108 mg, 449 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.600 mL) 중 K_2CO_3(124 mg, 898 umol, 2.00 eq)의 용액 및 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(65.7 mg, 89.8 umol, 0.200 eq)를 N_2 보호하에 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 갈색 고체를 얻었다. 오일을 다이클로로메테인(5.00 mL)으로 연화하고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(6-하이드록시-2,7-다이메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(65.0 mg, 27.7%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 480.1 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 8.20 (d, *J*=15.74 Hz, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 4.76 (br t, *J*=3.81 Hz, 1 H) 4.11 (s, 5 H) 2.98 (br d, *J*=1.31 Hz, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 2.14 (br d, *J*=10.01 Hz, 2 H) 1.98 (qd, *J*=12.16, 4.29 Hz, 2 H) 1.44 (s, 9 H).

[0642] 화합물 126의 합성

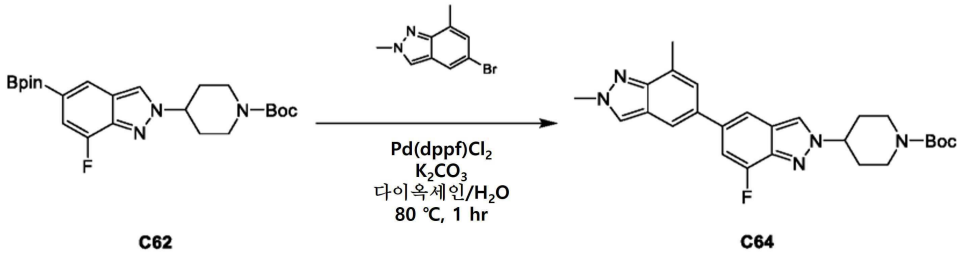


[0643]

[0644] 아세트산 에틸(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(6-하이드록시-2,7-다이메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 104 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4.00 M, 1.00 mL, 38.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 5%-30%, 8분)로 정제하여 5-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,7-다이메틸-인다졸-6-올(30.9 mg, 60.1%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 380.1 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.73 (s, 1 H) 8.49 (d, *J*=2.62 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=1.07 Hz, 1 H) 7.18 (dd, *J*=12.64, 1.19 Hz, 1 H) 4.96 (dt, *J*=9.95, 4.92 Hz, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 3.66 (br d, *J*=13.35 Hz, 2 H) 3.32 - 3.36 (m, 2 H) 2.41 - 2.57 (m, 7 H).

[0645] **실시예 33: 화합물 133의 합성**

[0646] 중간체 C64의 합성

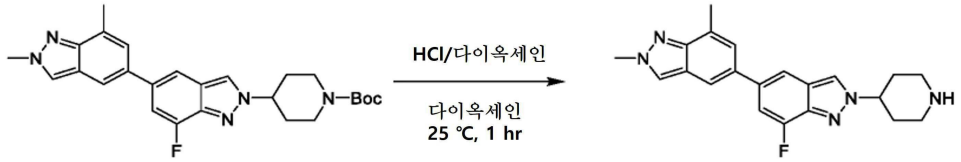


C62 C64

[0647]

[0648] 다이옥세인(1.50 mL) 중 6-브로모-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-a]피라진(60.9 mg, 269 umol, 1.00 eq) 및 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(BC, 180 mg, 404 umol, 1.50 eq)의 용액에 H_2O(0.400 mL) 중 K_2CO_3(74.4 mg, 538 umol, 2.00 eq)의 용액 및 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(39.4 mg, 53.9 umol, 0.200 eq)를 N_2 보호하에 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(80.0 mg, 55%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 464.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.41 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.73 (dd, *J*=3.12, 1.04 Hz, 2 H) 7.27 - 7.45 (m, 2 H) 4.71 (tt, *J*=11.48, 4.17 Hz, 1 H) 4.20 - 4.33 (m, 5 H) 3.03 (br s, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.07 - 2.28 (m, 4 H) 1.50 (s, 9 H).

[0649] 화합물 133의 합성



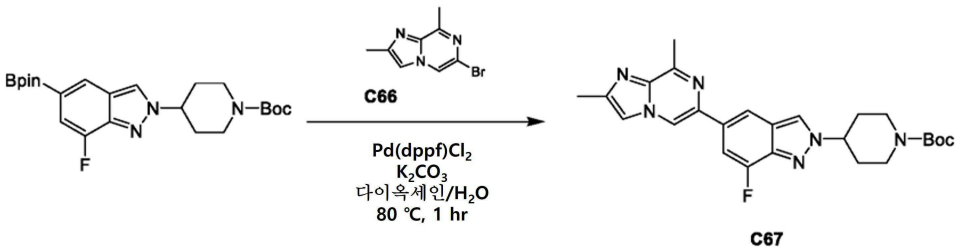
C65 133

[0650]

[0651] 다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(80.0 mg, 173 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.00 M, 1.64 mL, 38.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-(2,7-다이메틸인다졸-5-일)-7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸(36.7 mg, 58%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 364.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 산화 중수소) δ ppm 8.15 (d, *J*=2.62 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.30 (d, *J*=19.67 Hz, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 6.93 (d, *J*=13.35 Hz, 1 H) 4.70 (s, 1 H) 4.03 (s, 3 H) 3.61 (br d, *J*=13.47 Hz, 2 H) 3.20 (td, *J*=12.64, 3.58 Hz, 2 H) 2.21 - 2.41 (m, 7 H).

[0652] **실시예 34: 화합물 132의 합성**

[0653] 중간체 C67의 합성



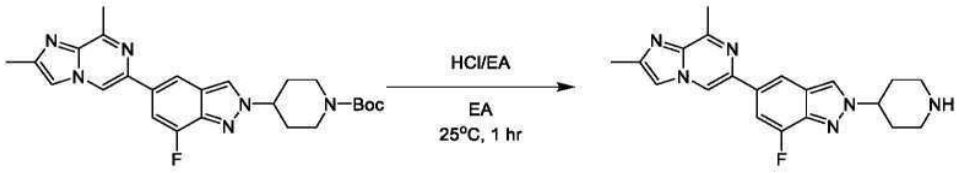
C67

[0654]

[0655] 다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-a]피라진

(67.7 mg, 299 umol, 1.0 eq)의 혼합물에 H_2O(0.400 mL) 중 K_2CO_3(82.8 mg, 599 umol, 2.0 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(43.8 mg, 59.9 umol, 0.20 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(85.0 mg, 55%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 465.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 8.48 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.61 (dd, *J*=13.13, 1.00 Hz, 1 H) 4.67 - 4.79 (m, 1 H) 4.29 (br d, *J*=13.38 Hz, 2 H) 3.04 (br s, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.07 - 2.28 (m, 4 H) 1.50 (s, 9 H).

[0656] 화합물 132의 합성



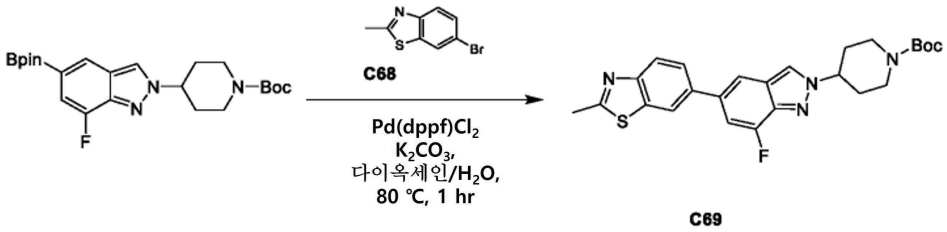
C67 132

[0657]

[0658] 아세트산 에틸(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(80.0 mg, 172 umol, 1.0 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4.0 M, 1.61 mL, 37.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-a]피라진(49.6 mg, 79%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 365.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.77 (s, 1 H) 8.57 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 7.85 - 8.16 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=12.63 Hz, 1 H) 4.91 - 5.03 (m, 1 H) 3.67 (br d, *J*=13.38 Hz, 2 H) 3.30 (td, *J*=12.91, 2.69 Hz, 2 H) 2.87 (s, 3 H) 2.54 (s, 7 H).

[0659] **실시예 35: 화합물 134의 합성**

[0660] C69의 합성



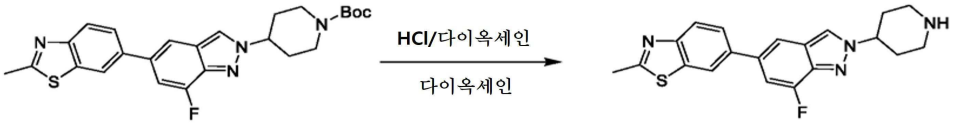
C69

[0661]

[0662] 다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-2-메틸-1,3-벤조싸이아졸(68.3 mg, 299 umol, 1 eq)의 혼합물에 H_2O(0.400 mL) 중 K_2CO_3(82.8 mg, 599 umol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(43.8 mg, 59.9 umol, 0.200 eq)를 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸-1,3-벤조싸이아졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(120 mg, 70.2%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 467.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.47 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=1.63 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.69 -

7.86 (m, 2 H) 7.39 (dd, J=12.88, 1.25 Hz, 1 H) 4.74 (s, 1 H) 4.29 (br d, J=13.76 Hz, 2 H) 2.97 - 3.12 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.06 - 2.31 (m, 4 H) 1.50 (s, 9 H)

[0663] 화합물 134의 합성



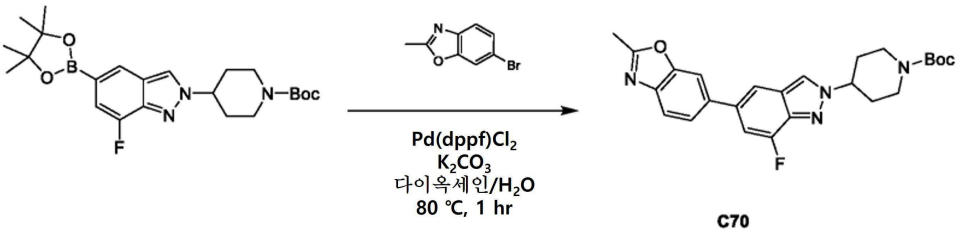
C69 134

[0664]

[0665] 다이옥세인(1.20 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸-1,3-벤조싸이아졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(60.0 mg, 129 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 HCl/다이옥세인(4.0 M, 1.20 mL, 37.3 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-(7-플루오로-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2-메틸벤조[d]싸이아졸(30.2 mg, 57%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 367.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.54 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.97 - 8.08 (m, 2 H) 7.90 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=12.78, 1.28 Hz, 1 H) 4.97 (tt, J=9.90, 5.14 Hz, 1 H) 3.61 - 3.70 (m, 2 H) 3.34 (br s, 1 H) 3.28 (br d, J=5.14 Hz, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 2.43 - 2.58 (m, 4 H)

[0666] **실시예 36: 화합물 135의 합성**

[0667] 중간체 C70의 합성

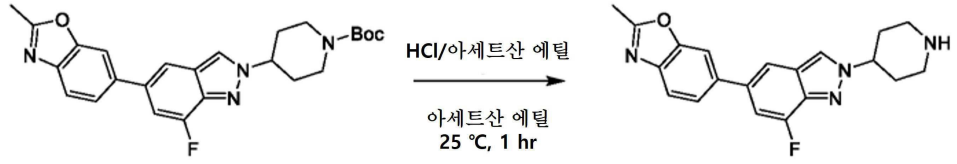


C70

[0668]

[0669] 다이옥세인(1.08 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 303 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸(46.4 mg, 202 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.270 mL) 중 K_2CO_3(55.8 mg, 404 umol, 2.00 eq)의 용액 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)(29.5 mg, 40.4 umol, 0.20 eq)를 연속으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 1/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 27%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 451.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.46 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H) 7.78 - 7.89 (m, 2 H) 7.62 - 7.73 (m, 2 H) 7.36 (dd, *J*=12.84, 1.34 Hz, 1 H) 4.66 - 4.80 (m, 1 H) 4.29 (br d, *J*=13.82 Hz, 2 H) 3.04 (br dd, *J*=4.52, 2.57 Hz, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 2.07 - 2.27 (m, 4 H) 1.50 (s, 9 H).

[0670] 화합물 135의 합성



C70 135

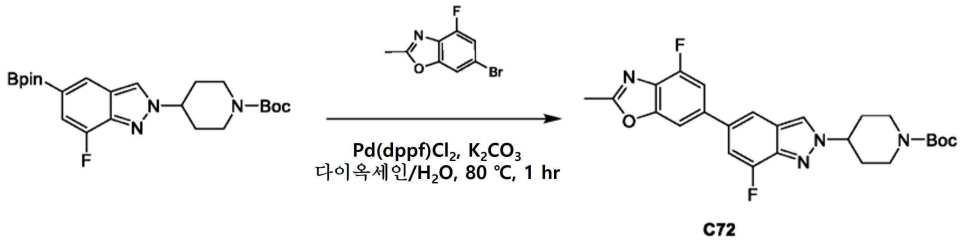
[0671]

[0672] 아세트산 에틸(0.800 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-

카복실레이트(40.0 mg, 88.7 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(1.78 mmol, 0.800 mL, 20.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 20%-55%, 8분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸(10.7 mg, 34.4%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 351.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 3.27 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.86 (dt, *J* = 2.4, 12.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.30 - 2.09 (m, 4H).

[0673] **실시예 37: 화합물 136의 합성**

[0674] 중간체 C72의 합성

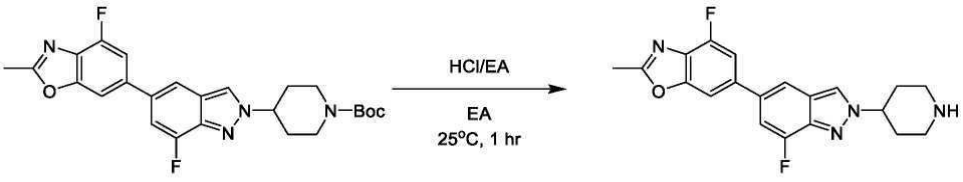


C72

[0675]

[0676] 다이옥세인(1.08 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(135 mg, 303 umol, 1.50 eq) 및 6-브로모-4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸(46.5 mg, 202 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.270 mL) 중 K_2CO_3(55.7 mg, 404 umol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(29.6 mg, 40.4 umol, 0.200 eq)를 위의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 47.0%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 469.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.48 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 7.69 - 7.88 (m, 2 H) 7.33 - 7.51 (m, 2 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 4.29 (br d, *J*=13.47 Hz, 2 H) 2.95 - 3.11 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.07 - 2.26 (m, 4 H) 1.50 (s, 9 H).

[0677] 화합물 136의 합성



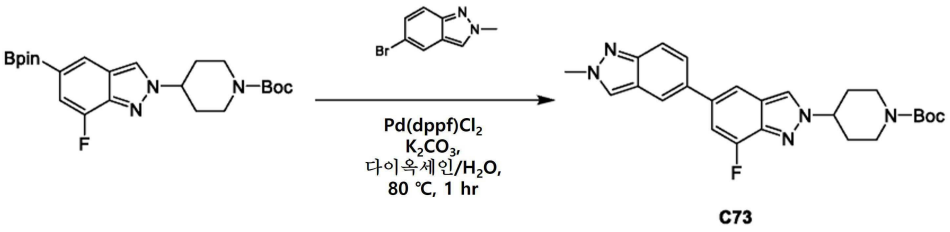
C72 136

[0678]

[0679] 아세트산 에틸(0.900 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4-플루오로-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(45.0 mg, 96.1 umol, 1.00 eq)의 용액을 HCl/아세트산 에틸(4.0 M, 912 uL, 38.0 eq)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 15%-50%, 8분)로 정제하여 4-플루오로-6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-1,3-벤즈옥사졸(15.4 mg, 43.5%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, *m/z*): 369.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.47 (d, *J*=2.57 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.34 - 7.50 (m, 2 H) 4.62 - 4.76 (m, 1 H) 3.26 (br s, 2 H) 2.80 - 2.91 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.08 - 2.30 (m, 4 H).

[0680] **실시예 38: 화합물 145의 합성**

[0681] 중간체 C73의 합성

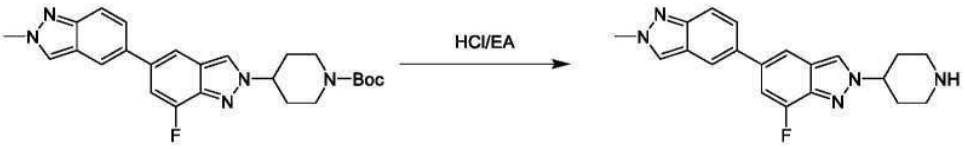


C73

[0682]

[0683] 다이옥세인(2.80 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 337 umol, 1.50 eq)의 혼합물에 [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(16.4 mg, 22.5 umol, 0.100 eq), 5-브로모-2-메틸-인다졸(47.4 mg, 225 umol, 1.00 eq) 및 H_2O(0.700 mL) 중 K_2CO_3(62.1mg, 449 umol, 2.00 eq)의 용액을 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5.00 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 염수(15.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/석유 에터(0/1 내지 1/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 48%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 450.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.04 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.83 (d, J=0.63 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=9.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=9.01, 1.75 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=12.63, 1.13 Hz, 1 H) 4.63 (tt, J=11.62, 4.02 Hz, 1 H) 4.29 - 4.45 (m, 2 H) 4.26 (s, 3 H) 2.96 (br t, J=11.19 Hz, 2 H) 2.25 - 2.37 (m, 2 H) 2.14 (qd, J=12.26, 4.25 Hz, 2 H) 1.50 (s, 9 H)

[0684] 화합물 145의 합성

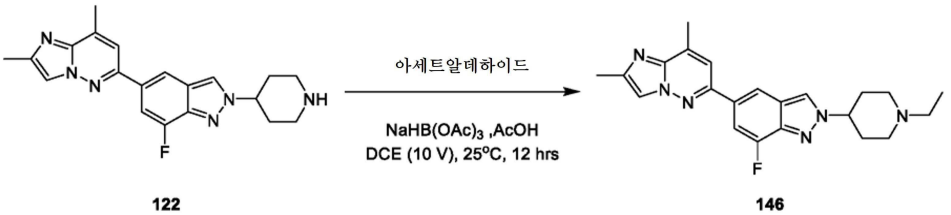


C73 145

[0685]

[0686] 아세트산 에틸(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 111 umol, 1.00 eq)의 용액을 HCl/아세트산 에틸(1.00 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 7-플루오로-5-(2-메틸인다졸-5-일)-2-(4-피페리딜)인다졸(25.0 mg, 62.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 350.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.65 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.62 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.96 (br d, J=8.94 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=1.07 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=9.06 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=12.87, 1.19 Hz, 1 H) 4.95 (ddt, J=14.74, 9.79, 4.72, 4.72 Hz, 1 H) 4.36 (s, 3 H) 3.62 - 3.70 (m, 2 H) 3.34 (br d, J=4.89 Hz, 1 H) 3.28 (br d, J=4.65 Hz, 1 H) 2.43 - 2.57 (m, 4 H)

[0687] **실시예 39: 화합물 146의 합성**



122 146

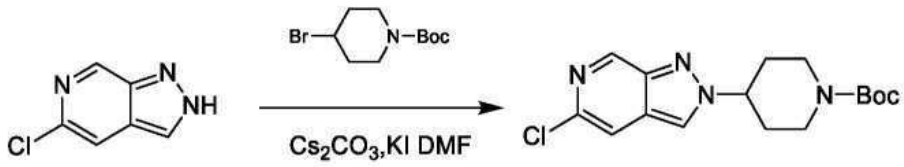
[0688]

[0689] 메탄올(0.400 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(50.0 mg, 137 umol, 1.00 eq)의 혼합물을 트라이에틸아민(27.8 mg, 274 umol, 2.00 eq)에 첨가하였다. 그 후, 아세트알데하이드(5.0 M, 54.9 uL, 2.00 eq) 및 아세트산(0.100 mL)을 혼합물에 연속으로 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 소듐 사이아노보라하이드(12.9 mg, 206 umol, 1.50 eq)를 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을

12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 6-[2-(1-에틸-4-피페리딜)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(4.38 mg, 8%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, m/z): 393.1 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.68 - 8.75 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 7.84 (br d, J=12.76 Hz, 1 H) 4.97 - 5.06 (m, 1 H) 3.83 (br d, J=12.51 Hz, 2 H) 3.54 - 3.70 (m, 1 H) 3.34 - 3.41 (m, 1 H) 3.26 (br s, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.46 - 2.73 (m, 8 H) 1.39 - 1.48 (m, 3 H)

[0690] **실시예 40: 화합물 147의 합성**

[0691] 중간체 C75의 합성

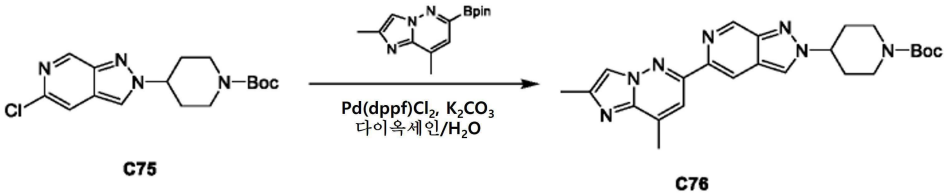


C74 C75

[0692]

[0693] DMF(10.0 mL) 중 5-클로로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘(17-1, 1.00 g, 6.51 mmol, 1 eq), 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(3.44 g, 13.0 mmol, 2 eq) 및 Cs_2CO_3(10.6 g, 32.5 mmol, 5 eq) 및 KI(1.08 g, 6.51 mmol, 1 eq)의 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.27)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.00 g, 16.4%, 90% 순도)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 337.1 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (클로로폼-d, 400 MHz) δ ppm 9.05 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 1.1 Hz), 4.63 (1H, tt, J = 11.5 Hz, J = 4.1 Hz,), 4.34 (2H, br s), 2.92 - 3.06 (2H, m), 2.26 (2H, br d, J = 10.1 Hz), 2.06 - 2.18 (2H, m), 1.49 (9H, s)

[0694] 중간체 C76의 합성

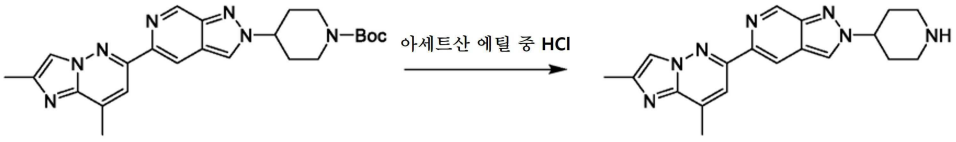


C75 C76

[0695]

[0696] 다이옥세인(10.0 mL) 및 물(2.50 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(17-2, 100 mg, 296 umol, 1 eq) 및 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(97.3 mg, 356 umol, 1.2 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(21.7 mg, 29.6 umol, 0.1 eq) 및 K_2CO_3(82.0 mg, 593 umol, 2 eq)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.44)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 냉각하고 **물(10.0** mL)을 첨가하여 25 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x **10.0** mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 **MgSO$_4$**로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 30.1%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 448.2 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 9.35 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 7.99 (br s, 1H) 7.77 (s, 1H) 4.5-4.8 (m, 1H) 4.2-4.5 (m, 2H) 2.9-3.1 (m, 2H) 2.7-2.8 (m, 3H) 2.5-2.6 (m, 3H) 2.2-2.4 (m, 2H) 2.1-2.2 (m, 2H) 1.51 (s, 9H)

[0697] 화합물 147의 합성



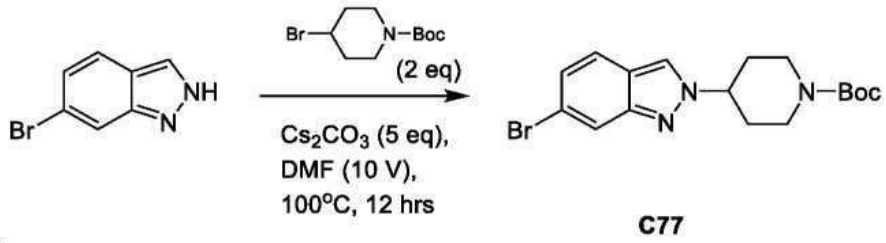
C76 147

[0698]

[0699] EtOAc(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 89.3 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 2.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 20 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 2,8-다이메틸-6-[2-(4-피페리딜)피라졸로[3,4-c]피리딘-5-일]이미다조[1,2-b]피리다진(24.9 mg, 76.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 348.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($MeOD-d_4$, 400 MHz) δ ppm 9.67 (s, 1H) 9.12 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 5.2-5.3 (m, 1H) 3.6-3.7 (m, 2H) 3.3-3.4 (m, 2H) 2.85 (s, 3H) 2.69 (s, 3H) 2.5-2.6 (m, 4H)

[0700] **실시예 41: 화합물 148의 합성**

[0701] 중간체 C77의 합성

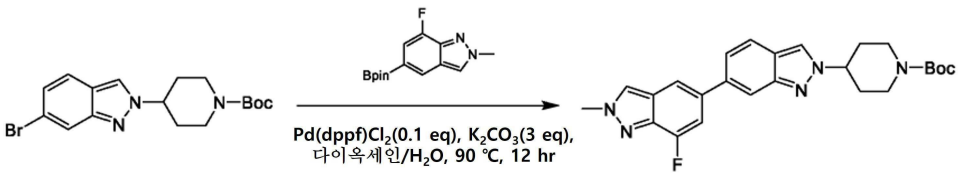


C77

[0702]

[0703] DMF(1.00 mL) 중 6-브로모-2H-인다졸(100 mg, 507 umol, 1 eq), 삼차-뷰틸 4-아이오도피페리딘-1-카복실레이트(315 mg, 1.02 mmol, 2 eq), Cs_2CO_3(826 mg, 2.54 mmol, 5 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.27)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하고 증발 건조시켜 잔류물을 얻었고 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(6-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 51.8%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 379.9, 381.9 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7.9-8.0 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 9H)

[0704] 중간체 C78의 합성



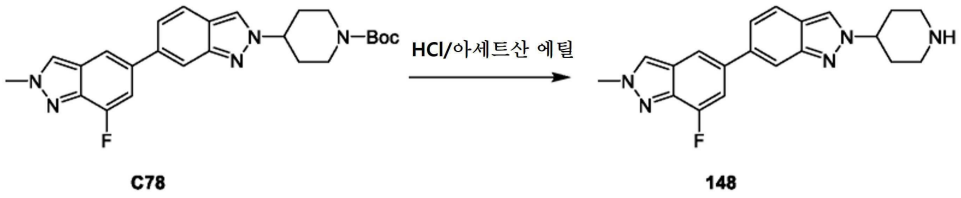
C77 C78

[0705]

[0706] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(6-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 262 umol, 1 eq) 및 7-플루오로-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(72.6 mg, 262 umol, 1 eq)의 용액에 Pd(dppf)Cl_2(19.2 mg, 26.3 umol, 0.1 eq) 및 K_2CO_3(109 mg, 262 umol, 3 eq)을 N_2 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 12시간 동안 90 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.45)는 출발 물질이 소비되고 새로

운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 20 ℃까지 냉각하였다. 물(10.0 mL)을 첨가하여 혼합물을 퀜칭하였고 용액을 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[6-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(30.0 mg, 25 %)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 350.1 $[M+H-Boc]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 7.31 (d, 1H, *J*=12.7 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.2-4.4 (m, 5H), 2.9-3.1 (m, 2H), 2.29 (br d, 2H, *J*=10.5 Hz), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 9H)

[0707] 화합물 148의 합성

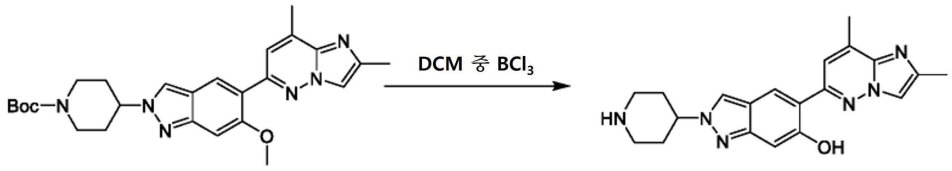


C78 148

[0708]

[0709] EtOAc(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[6-(7-플루오로-2-메틸-인다졸-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(30.0 mg, 66.7 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 7-플루오로-2-메틸-5-[2-(4-피페리딜)인다졸-6-일]인다졸(25.0 mg, 92.4%, HCl)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 350.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($MeOD-d_4$, 400 MHz) δ ppm 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 7.8-7.9 (m, 3H), 7.57 (br d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.47 (br d, 1H, *J*=12.7 Hz), 5.00 (br s, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.67 (br d, 2H, *J*=12.3 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 2.4-2.6 (m, 4H) **^{19}F NMR** ($MeOD-d_4$, 376 MHz) δ ppm -131.06 (s, 1F),

[0710] **실시예 42: 화합물 154의 합성**

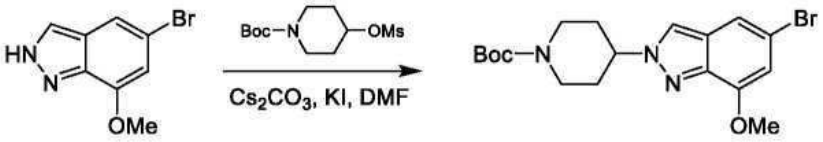


[0711] 154

[0712] BCl_3(DCM 중 1 M, 2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메톡시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 315 umol, 1 eq)의 용액을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-ACN]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-6-올(23.0 mg, 20.1%, HCl 염)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 363.3 $[M+H]^+$. **^{1}HNMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.46 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 7.97 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 7.05 (s, 1 H) 4.78 (dt, J=14.79, 7.52 Hz, 1 H) 3.44 (br d, J=12.84 Hz, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 2 H) 2.66 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.23 - 2.37 (m, 4 H)

[0713] **실시예 43: 화합물 155의 합성**

[0714] 중간체 C79의 합성

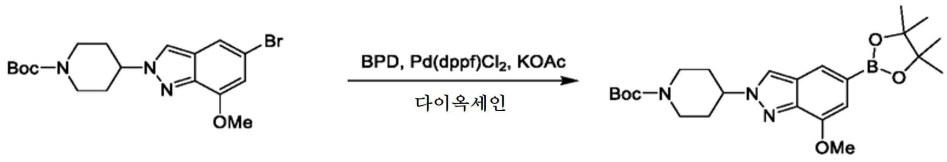


C79

[0715]

[0716] DMF(90.0 mL) 중 5-브로모-7-메톡시-2H-인다졸(EVAL-0123-0042-4, 4.50 g, 19.8 mmol, 1 eq) 및 삼차-뷰틸 4-메틸설폰일옥시피페리딘-1-카복실레이트(16.6 g, 59.46 mmol, 3 eq)의 용액에 Cs_2CO_3(32.3 g, 99.1 mmol, 5 eq) 및 KI(9.87 g, 59.5 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 냉각한 후 H_2O(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터 중 30%의 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-메톡시-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.60 g, 32.1%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 409.9, 411.9 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (s, 1 H) 7.39 (d, *J*=1.43 Hz, 1 H) 6.64 (d, *J*=1.31 Hz, 1 H) 4.57 (tt, *J*=11.71, 4.02 Hz, 1 H) 4.32 (br d, *J*=3.10 Hz, 2 H) 4.01 (s, 3 H) 2.84 - 3.01 (m, 2 H) 2.24 (br dd, *J*=12.16, 2.26 Hz, 2 H) 2.06 - 2.16 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H)

[0717] 중간체 C80의 합성

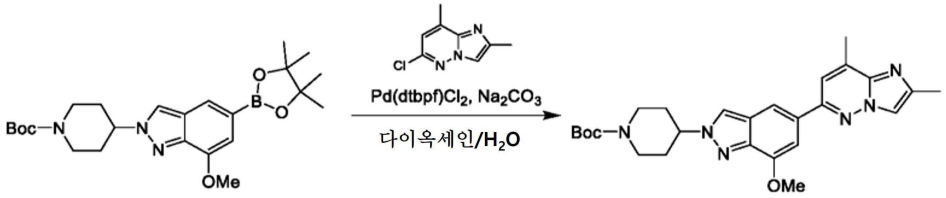


C79 C80

[0718]

[0719] 다이옥세인(8.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-7-메톡시-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 975 umol, 1 eq) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(371 mg, 1.46 mmol, 1.5 eq)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$(35.8 mg, 48.7 umol, 0.05 eq) 및 KOAc(191 mg, 1.95 mol, 2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 농축하여 삼차-뷰틸 4-(7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 90%)를 오일로서 수득하였다. 조생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: (ES, m/z): 458.3 $[M+H]^+$.

[0720] 중간체 C81의 합성



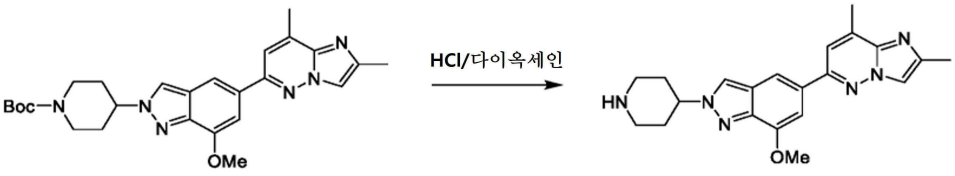
C80 C81

[0721]

[0722] 다이옥세인(14.0 mL) 및 H_2O(2.80 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 874 umol, 1 eq), 6-클로로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(159 mg, 875 umol, 1 eq), 다이삼차-뷰틸(사이클로펜틸)포스페인;다이클로로팔라듐;철(282 mg, 437 umol, 0.5 eq) 및 Na_2CO_3(185 mg, 1.75 mmol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 2시

간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터 중 30%의 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메톡시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 59.9%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*):477.0 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.96 (s, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 4.57 (tt, J=11.67, 3.77 Hz, 1 H) 4.21 - 4.39 (m, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 2.67 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.19 - 2.30 (m, 2 H) 2.09 (qd, J=12.28, 4.05 Hz, 2 H) 1.45 (s, 9 H)

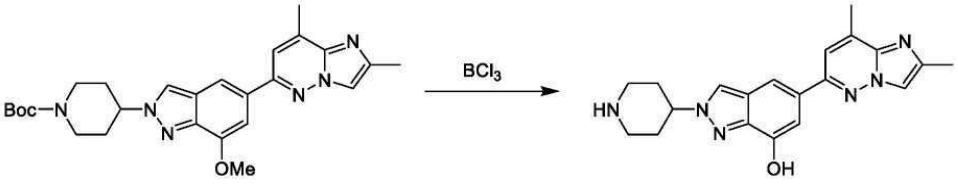
[0723] 화합물 155의 합성



[0724] C81 155

[0725] HCl/다이옥세인(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-6-메톡시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(250 mg, 524 umol, 1 eq)의 용액을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 6-(7-메톡시-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(24.9 mg, 12.6%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 377.3 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (s, 1 H) 8.32 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.10 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H) 7.30 (d, *J*=0.86 Hz, 1 H) 4.77 - 4.94 (m, 1 H) 3.99 (s, 3 H) 3.46 (br d, *J*=12.96 Hz, 2 H) 3.05 - 3.19 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.30 (br d, *J*=3.18 Hz, 4 H)

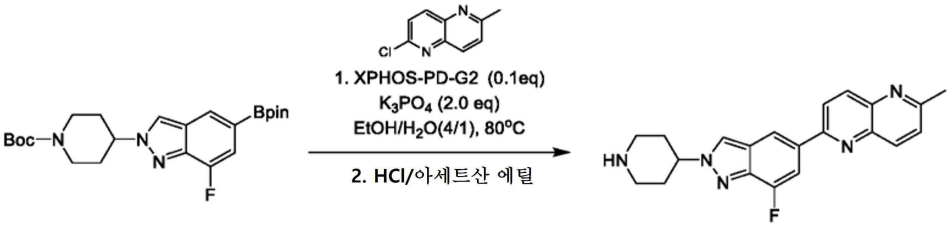
[0726] **실시예 44: 화합물 156의 합성**



[0727] 156

[0728] 다이클로로메테인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메톡시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(210 mg, 441 umol, 1 eq)의 용액에 BCl_3(DCM 중 1 M, 5.40 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 조생성물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-MeOH]; B%: 15%-35%, 8분)로 정제하여 5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-7-올(37.5 mg, 23.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 363.1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.52 (s, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.98 (d, *J*=0.73 Hz, 1 H) 7.27 (d, *J*=0.98 Hz, 1 H) 4.75 - 4.95 (m, 1 H) 3.47 (br d, *J*=12.84 Hz, 2 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 2.32 (br d, *J*=2.81 Hz, 4 H)

[0729] **실시예 45: 화합물 157의 합성**

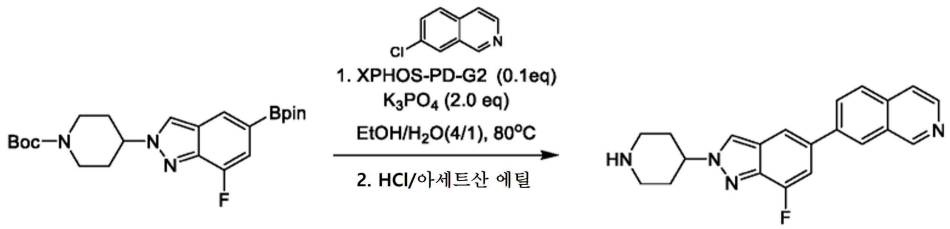


157

[0730]

[0731] EtOH(1.00 mL) 및 H_2O(250 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 224 umol, 1 eq)의 용액에 2-클로로-6-메틸-1,5-나프티리딘(40.1 mg, 224 umol, 1 eq), K_3PO_4(95.3 mg, 449 umol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(17.6 mg, 22.4 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 EtOAc(2.00 mL)에 용해시킨 후 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 2-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-6-메틸-1,5-나프티리딘(36.1 mg, 38.5%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 362.1 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.18 (br d, 1H, *J*=8.9 Hz) 8.8-9.0 (m, 1H) 8.79 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.5-8.6 (m, 4H) 8.09 (dd, 1H, *J*=1.2, 13.5 Hz) 7.87 (d, 1H, *J*=8.7 Hz) 4.9-5.0 (m, 1H), 3.48 (br d, 2H, *J*=12.9 Hz) 3.1-3.3 (m, 2H) 2.82 (s, 3H) 2.3-2.4 (m, 4H) ^{19}**F NMR** (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -128.47 (s, 1F)

[0732] **실시예 46: 화합물 158의 합성**



158

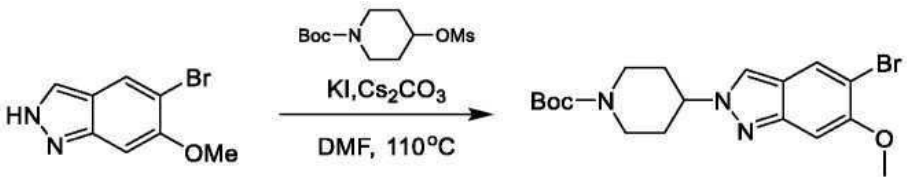
[0733]

[0734] EtOH(1.00 mL) 및 H_2O(250 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1 eq)의 용액에 7-클로로아이소퀴놀린(73.4 mg, 449 umol, 1 eq), K_3PO_4(190 mg, 898 umol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(35.3 mg, 44.9 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 EtOAc(2.00 mL)에 첨가한 후 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 7-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]아이소퀴놀린(99.6 mg, 50.7%)을 고체로서 수득하였

다. LCMS: (ESI, *m/z*): 347.1 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.80 (s, 1H) 9.3-9.4 (m, 1H) 9.0-9.2 (m, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.75 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.67 (d, 1H, *J*=6.3 Hz) 8.58 (dd, 1H, *J*=1.8, 8.8 Hz) 8.44 (d, 1H, *J*=6.3 Hz) 8.38 (d, 1H, *J*=8.8 Hz) 8.15 (d, 1H, *J*=1.2 Hz) 7.67 (dd, 1H, *J*=1.3, 13.1 Hz) 4.9-5.0 (m, 1H) 3.46 (br d, 2H, *J*=12.9 Hz) 3.1-3.2 (m, 2H) 2.3-2.5 (m, 4H) ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -127.99 (s, 1F)

[0735] **실시예 47: 화합물 159의 합성**

[0736] 중간체 C83의 합성

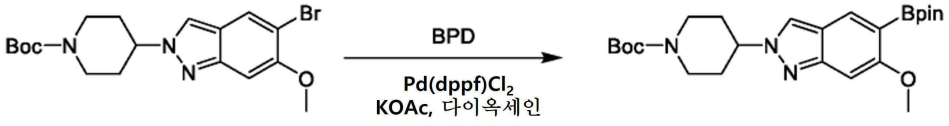


C83

[0737]

[0738] DMF(80.0 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-2H-인다졸(2.00 g, 8.81 mmol, 1 eq) 및 삼차-뷰틸 4-메틸설폰일옥시피페리딘-1-카복실레이트(7.38 g, 26.4 mmol, 3 eq)의 용액에 Cs_2CO_3(14.4 g, 44.0 mmol, 5 eq) 및 KI(4.39 g, 26.4 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 110 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1, R_f = 0.5)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 20 ℃에서 퀜칭하고 아세트산 에틸(5 x 50.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터 중 29%의 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-6-메톡시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트노네인-9-카복실레이트(1.10 g, 30.4%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 410.1, 412.1 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (d, J=15.65 Hz, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 4.49 (tt, J=11.51, 4.02 Hz, 1 H) 4.32 (br s, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 2.83 - 3.05 (m, 2 H) 2.23 (br d, J=11.13 Hz, 2 H) 2.07 (qd, J=12.19, 4.16 Hz, 2 H) 1.49 (s, 9 H)

[0739] 중간체 C84의 합성

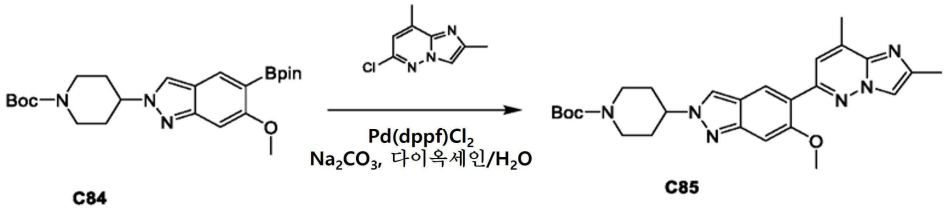


C83 C84

[0740]

[0741] 다이옥세인(10.0 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-브로모-6-메톡시-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.10 g, 2.68 mmol, 1 eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(1.02 g, 4.02 mmol, 1.5 eq), $Pd(dppf)Cl_2$(98.1 mg, 134 umol, 0.05 eq) 및 KOAc(526 mg, 5.36 mmol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 냉각하고 물(20.0 mL)로 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(5 x 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하였다. 조생성물 삼차-뷰틸 4-(6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.10 g, 90%)를 고체로서 수득하였고 이를 추가 정제 없이 직접 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: (ES, *m/z*): 458.3 $[M+H]^+$.

[0742] 중간체 C85의 합성

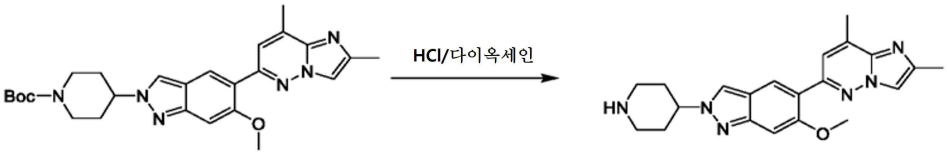


C84 C85

[0743]

[0744] H_2O(8.00 mL) 및 다이옥세인(40.0 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[6-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(1.10 g, 2.41 mmol, 1 eq), 6-클로로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(437 mg, 2.41 mmol, 1 eq), 다이삼차-뷰틸(사이클로펜틸)포스페인;다이클로로팔라듐;철(78.4 mg, 120 umol, 0.05 eq) 및 Na_2CO_3(510 mg, 4.81 mmol, 2 eq)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 N_2 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터 중 30%의 아세트산 에틸)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-6-메톡시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(600 mg, 52.3%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 477.2 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.95 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 4.53 (tt, *J*=11.51, 3.96 Hz, 1 H) 4.25 - 4.44 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 2.96 (br t, *J*=11.86 Hz, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.51 - 2.56 (m, 3 H) 2.22 - 2.30 (m, 2 H) 2.08 - 2.17 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H)

[0745] 화합물 159의 합성

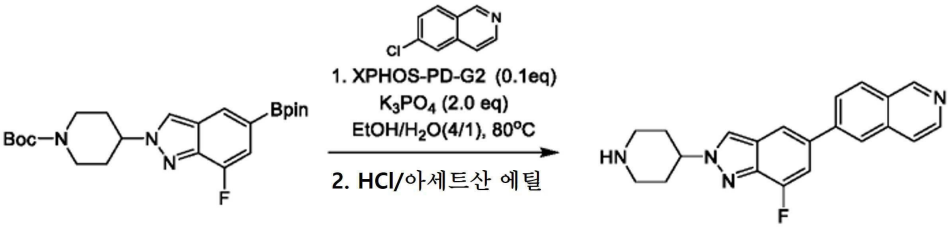


C85 159

[0746]

[0747] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-6-메톡시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(500 mg, 105 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(1.00 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 다이클로로메테인으로 30분 동안 25 ℃에서 연화하여 6-(6-메톡시-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(21.0 mg, 53.1%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 377.3 $[M+H]^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 4.74 - 4.87 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.45 (br d, *J*=12.84 Hz, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 2.19 - 2.35 (m, 4 H)

[0748] **실시예 48: 화합물 161의 합성**



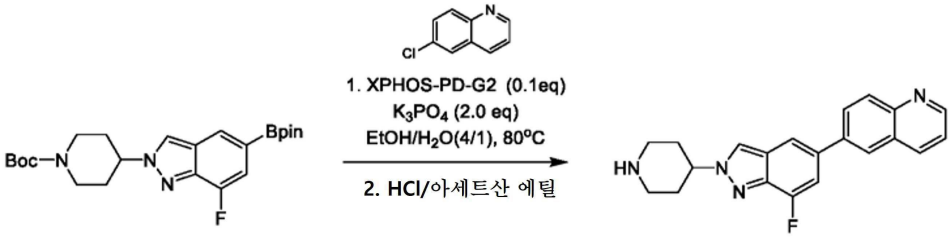
161

[0749]

[0750] EtOH(1.00 mL) 및 H_2O(250 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 224 umol, 1 eq)의 용액에 6-클로로아이소퀴놀린(36.7 mg,

224 umol, 1 eq), K_3PO_4(95.3 mg, 449 umol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(17.6 mg, 22.4 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 EtOAc(2.00 mL)에 첨가한 후 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]아이소퀴놀린(43.6 mg, 46.3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 347.1 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.77 (s, 1H) 9.14 (br d, 1H, *J*=10.8 Hz) 8.8-9.0 (m, 1H) 8.77 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.6-8.7 (m, 2H) 8.53 (d, 1H, *J*=8.7 Hz) 8.3-8.4 (m, 2H) 8.24 (s, 1H) 7.74 (dd, 1H, *J*=1.1, 13.2 Hz) 4.8-5.1 (m, 1H) 3.48 (br d, 2H, *J*=12.4 Hz) 3.0-3.2 (m, 2H) 2.3-2.4 (m, 4H) ^{19}**F NMR** (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -128.00 (s, 1F)

[0751] **실시예 49: 화합물 162의 합성**

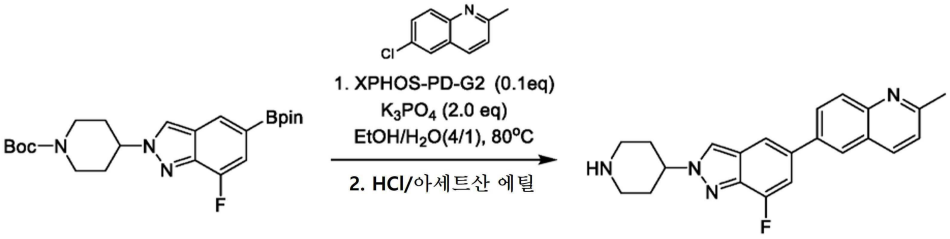


162

[0752]

[0753] EtOH(1.00 mL) 및 H_2O(250 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1 eq)의 용액에 6-클로로퀴놀린(73.4 mg, 449 umol, 1 eq), K_3PO_4(190 mg, 898 umol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(35.3 mg, 44.9 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 EtOAc(2.00 mL)에 첨가한 후 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]퀴놀린(100 mg, 53.3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 347.1 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 9.1-9.3 (m, 2H), 8.8-9.0 (m, 2H), 8.73 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.60 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.3-8.4 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.9-8.0 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, *J*=13.2 Hz), 4.96 (tt, 1H, *J*=4.8, 10.0 Hz), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.0-3.2 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 4H) ^{19}**F NMR** (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -128.20 (s, 1F)

[0754] **실시예 50: 화합물 163의 합성**



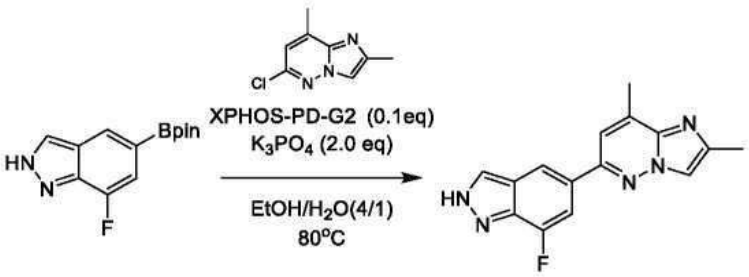
163

[0755]

[0756] EtOH(1.00 mL) 및 H_2O(250 uL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 224 umol, 1 eq)의 용액에 6-클로로-2-메틸-퀴놀린(39.8 mg, 224 umol, 1 eq) 및 K_3PO_4(95.3 mg, 449 umol, 2 eq), XPHOS-PD-G_2(17.6 mg, 22.4 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 EtOAc(2.00 mL)에 첨가한 후 HCl/EtOAc(4 M, 1.00 mL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-퀴놀린(13.7 mg, 16.1%, 95.4% 순도)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 361.1 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm 9.20 (br d, 1H, *J*=9.4 Hz) 8.8-9.0 (m, 2H) 8.73 (d, 1H, *J*=2.7 Hz) 8.61 (br s, 1H) 8.3-8.5 (m, 2H) 8.11 (d, 1H, *J*=1.0 Hz) 7.90 (br d, 1H, *J*=8.7 Hz) 7.67 (dd, 1H, *J*=1.2, 13.1 Hz) 4.9-5.0 (m, 1H) 3.48 (br d, 2H, *J*=12.6 Hz) 3.1-3.2 (m, 2H) 2.95 (s, 3H) 2.3-2.4 (m, 4H) **^{19}F NMR** ($DMSO-d_6$, 376 MHz) δ ppm -128.16 (s, 1F)

[0757] **실시예 51: 화합물 212의 합성**

[0758] 중간체 C86의 합성



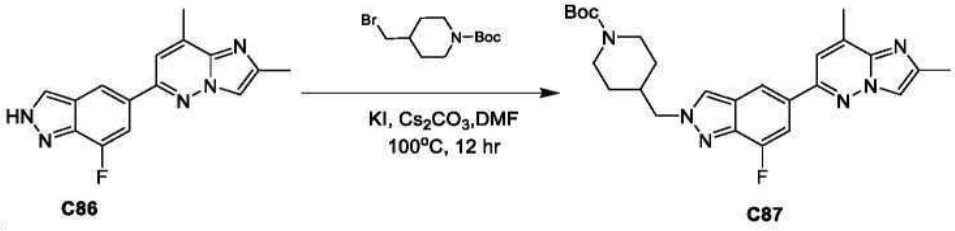
C86

[0759]

[0760] EtOH(10.0 mL) 및 H_2O(2.50 mL) 중 7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-2H-인다졸(1.00 g, 3.82 mmol, 1 eq)의 용액에 6-클로로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(692 mg, 3.82 mmol, 1 eq), K_3PO_4(1.62 g, 7.63 mmol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(300 mg, 381 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물 20.0 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 생성물을 얻었다. 조생성물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 6-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(2.50 g, 69.8%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 282.2 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($DMSO-d_6$,

400 MHz) δ ppm 13.6-14.1 (m, 1H) 8.3-8.4 (m, 2H) 8.03 (d, 1H, *J*=0.7 Hz) 7.8-7.9 (m, 1H) 7.74 (d, 1H, *J*=1.0 Hz) 2.60 (d, 3H, *J*=0.7 Hz) 2.4-2.4 (m, 3H) ^{19}**F NMR** (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -129.99 (s, 1F)

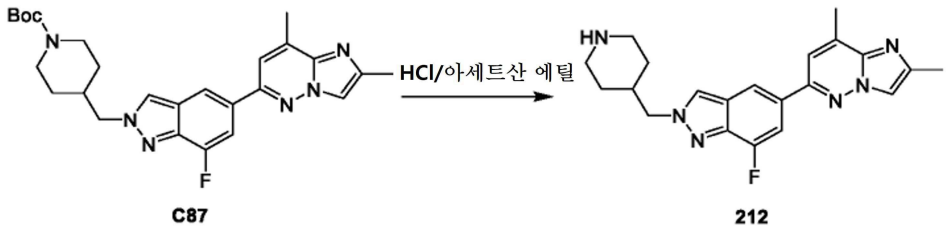
[0761] 중간체 C87의 합성



[0762]

[0763] DMF(5.00 mL) 중 6-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(400 mg, 1.42 mmol, 1 eq) 및 삼차-뷰틸 4-(브로모메틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.19 g, 4.26 mmol, 3 eq)의 용액에 KI(471 mg, 2.84 mmol, 2 eq) 및 Cs_2CO_3(2.31 g, 7.10 mmol, 5 eq)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.6)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 N,N-다이메틸-폼아마이드를 제거하였다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex C18 75 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-CH_3CN]; B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 13.2%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 479.3 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 8.05 (d, 1H, *J*=2.5 Hz) 8.01 (d, 1H, *J*=1.1 Hz) 7.78 (s, 1H) 7.69 (dd, 1H, *J*=1.2, 12.5 Hz) 7.31 (br s, 1H) 4.35 (d, 2H, *J*=7.3 Hz) 4.0-4.3 (m, 2H) 2.6-2.8 (m, 5H) 2.57 (s, 3H) 2.3-2.4 (m, 1H) 1.61 (br d, 2H, *J*=4.6 Hz) 1.48 (s, 9H) 1.2-1.4 (m, 2H) ^{19}**F NMR** ($CDCl_3$, 376 MHz) δ ppm -127.49 (s, 1F)

[0764] 화합물 212의 합성

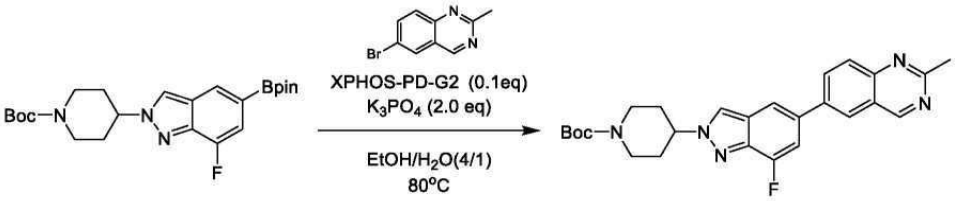


[0765]

[0766] EtOAc(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]메틸]피페리딘-1-카복실레이트(100 mg, 208 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 800 uL)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.00)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜메틸)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(78.1 mg, 84.1%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 379.1 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (MeOD-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.63 (d, 1H, *J*=2.6 Hz) 8.43 (d, 1H, *J*=1.2 Hz) 8.30 (dd, 2H, *J*=1.0, 10.8 Hz) 7.85 (dd, 1H, *J*=1.2, 12.8 Hz) 4.52 (d, 2H, *J*=7.1 Hz) 3.43 (br d, 2H, *J*=12.8 Hz) 3.01 (dt, 2H, *J*=2.6, 12.9 Hz) 2.78 (d, 3H, *J*=0.9 Hz) 2.65 (d, 3H, *J*=0.9 Hz) 2.48 (qtd, 1H, *J*=3.6, 7.6, 11.3 Hz) 1.86 (br d, 2H, *J*=13.6 Hz) 1.5-1.7 (m, 2H) ^{19}**F NMR** (MeOD-d_4, 376 MHz) δ ppm -129.65 (s, 1F)

[0767] **실시예 52: 화합물 165의 합성**

[0768] 중간체 C88의 합성

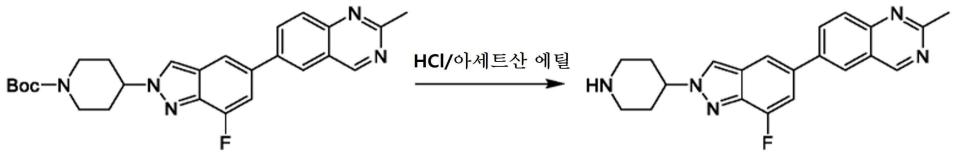


C88

[0769]

[0770] EtOH(10.0 mL) 및 H_2O(2.50 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1 eq)의 용액에 6-브로모-2-메틸-퀴나졸린(100 mg, 449 umol, 1 eq), K_3PO_4(190 mg, 898 umol, 2 eq) 및 XPHOS-PD-G_2(35.3 mg, 44.9 umol, 0.1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1, Rf = 0.65)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(5.00 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭하고 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 **아세트산 에틸**로 10분 동안 25 ℃에서 연화하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 10.0 mL의 아세트산 에틸로 세척하고 진공 건조시켜 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸퀴나졸린-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 96.4%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 462.3 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 9.40 (s, 1H) 8.17 (dd, 1H, *J*=2.1, 8.8 Hz) 8.09 (dd, 2H, *J*=2.2, 14.1 Hz) 8.04 (d, 1H, *J*=8.8 Hz) 7.75 (d, 1H, *J*=1.2 Hz) 7.34 (dd, 1H, *J*=1.3, 12.3 Hz) 4.66 (tt, 1H, *J*=4.0, 11.7 Hz) 4.2-4.6 (m, 2H) 2.9-3.1 (m, 5H) 2.31 (br dd, 2H, *J*=2.2, 12.2 Hz) 2.1-2.2 (m, 2H) 1.51 (s, 9H) **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 376 MHz) δ ppm -127.67 (s, 1F)

[0771] 화합물 165의 합성



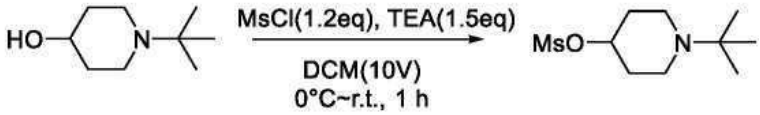
C88 165

[0772]

[0773] EtOAc(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸퀴나졸린-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 325 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 81.2 uL, 1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.10)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-퀴나졸린(112 mg, 86%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 362.2 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** (MeOD-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.52 (s, 1H), 7.8-8.0 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (br dd, 1H, *J*=4.9, 9.9 Hz), 3.66 (br d, 2H, *J*=13.3 Hz), 3.35 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 4H) **^{19}F NMR** (MeOD-d_4, 376 MHz) δ ppm -130.63 (s, 1F).

[0774] **실시예 53: 화합물 207의 합성**

[0775] 중간체 C89의 합성

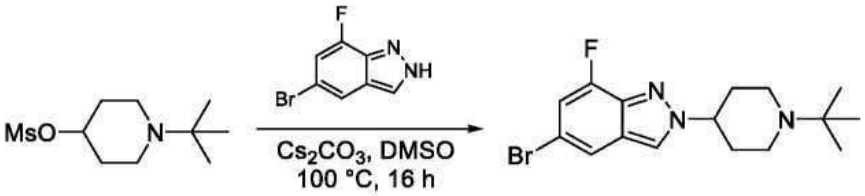


C89

[0776]

[0777] 50 mL 병에 DCM(9 mL) 중 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-올(900 mg, 5.723 mmol, 1 당량) 및 TEA(868.71 mg, 8.585 mmol, 1.5 당량)를 실온에서 첨가하였다. 위의 혼합물에 MsCl(786.63 mg, 6.868 mmol, 1.2 당량)을 1분에 걸쳐 0 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 물로 실온에서 퀜칭하였다. 반응물을 $NaHCO_3$으로 실온에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 18 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaCl 용액(2 x 20 mL)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후 생성된 혼합물을 감압 농축하였다. 이 결과 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일 메테인설포네이트(800 mg, 59.40%)를 고체로서 수득하였다. LCMS:(ESI, *m/z*): 235[M+H]$^+$

[0778] 중간체 C90의 합성

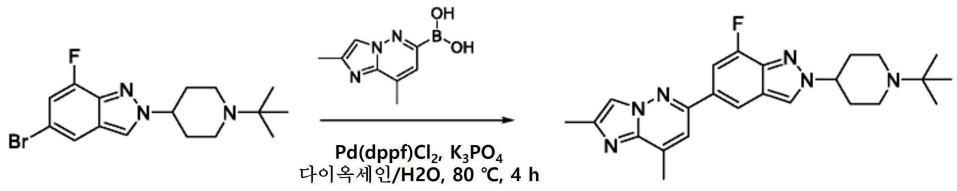


C89 C90

[0779]

[0780] 50 mL 병에 DMSO(9 mL) 중 1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일 메테인설포네이트(840 mg, 3.569 mmol, 1.5 당량) 및 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(511.66 mg, 2.379 mmol, 1 당량) 및 Cs_2CO_3(2325.89 mg, 7.138 mmol, 3 당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 16시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온까지 방랭하였다. 반응물을 H_2O로 실온에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(3 x 20 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 NaCl 용액(2 x 20 mL)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, PE/EA(1:1)로 용출하여 5-브로모-2-(1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일)-7-플루오로인다졸(110 mg)을 고체로서 수득하였다. LCMS:(ESI, *m/z*): 353[M+H]$^+$

[0781] 화합물 207의 합성



C90 207

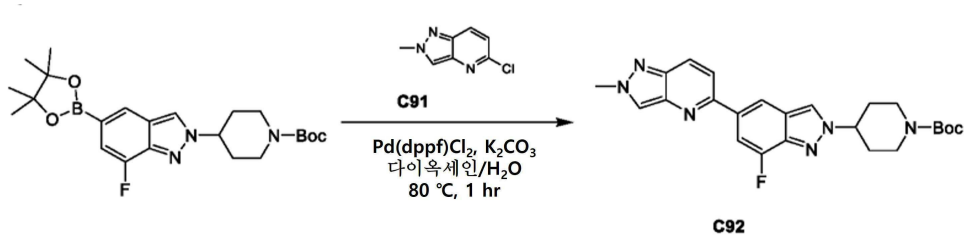
[0782]

[0783] 다이옥세인(5 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 5-브로모-2-(1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일)-7-플루오로인다졸(90 mg, 0.254 mmol, 1 당량), Pd(dppf)Cl_2(20.7 mg, 0.025 mmol, 0.10 당량), 2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일보론산(72.78 mg, 0.381 mmol, 1.50 당량) 및 K_3PO_4(134.81 mg, 0.635 mmol, 2.50 당량)의 용액을 4시간 동안 80 ℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 혼합물을 실온까지 방랭하였다. 생성된 혼합물을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, CH_2Cl_2/MeOH(10:1)로 용출하였다. 조생성물을 다음의 조건: 컬럼, Kinetex EVO C18 컬럼, 30 x 150, 5 um; 이동

상, 물(10 mmol/L NH_4HCO_3) 및 ACN(8분 내에 20% ACN에서 55%까지); 검출기, UV 220 nm를 이용한 카이랄-분취용-HPLC로 정제하여 2-(1-삼차-뷰틸피페리딘-4-일)-5-{2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일}-7-플루오로인다졸(26.0 mg, 24.09%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**:(ESI, *m/z*): 420[M+H]$^+$ **^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.25 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 1.08 (s, 9H).

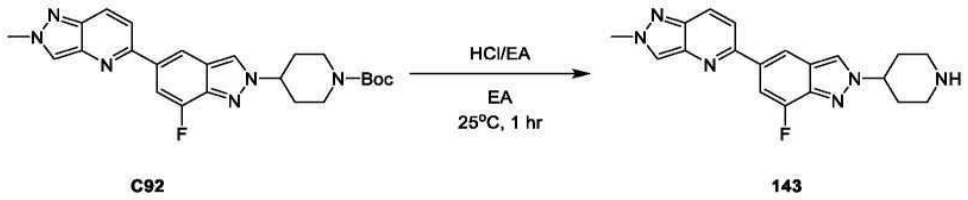
[0784] **실시예 54: 화합물 143의 합성**

[0785] 중간체 C92의 합성

[0786] 

[0787] 다이옥세인(2.40 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.30 g, 673 umol, 1.50 eq) 및 5-클로로-2-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘(75.2 mg, 449 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.600 mL) 중 K_2CO_3(124 mg, 898 umol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(65.7 mg, 89.8 umol, 0.20 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 64.3%)를 오일로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 451.2 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.52 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.11 - 8.19 (m, 2 H) 7.91 (d, *J*=9.13 Hz, 1 H) 7.79 (dd, *J*=13.20, 1.19 Hz, 1 H) 4.61 - 4.81 (m, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 5 H) 3.04 (br s, 2 H) 2.07 - 2.30 (m, 4 H) 1.51 (s, 9 H)

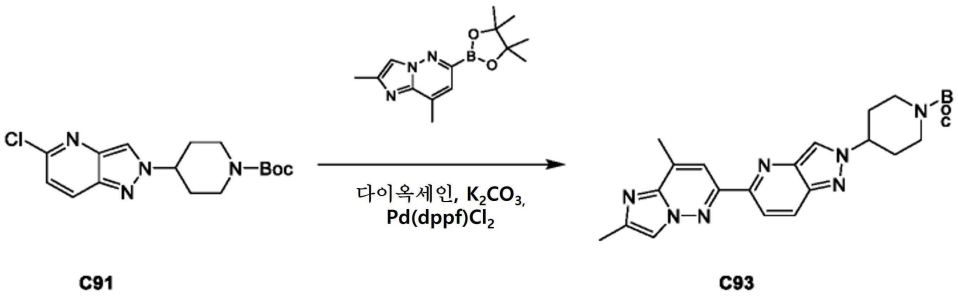
[0788] 화합물 143의 합성

[0789] 

[0790] 아세트산 에틸(2.30 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(2-메틸피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(140 mg, 310 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4.00 M, 2.84 mL, 36.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 농축하여 백색 고체를 얻었다. 백색 고체를 메틸 삼차-뷰틸 에터(3.00 mL)로 연화하여 5-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘(123 mg, 93.4%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 351.1 [M+H]$^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.89 (dd, J=9.06, 0.60 Hz, 1 H) 8.77 - 8.82 (m, 2 H) 8.44 (d, J=1.43 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=9.06 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=12.16, 1.43 Hz, 1 H) 5.06 (dt, J=10.04, 5.05 Hz, 1 H) 4.44 (s, 3 H) 3.61 - 3.73 (m, 2 H) 3.32 - 3.39 (m, 2 H) 2.44 - 2.62 (m, 4 H)

[0791] **실시예 55: 화합물 138의 합성**

[0792] 중간체 C93의 합성

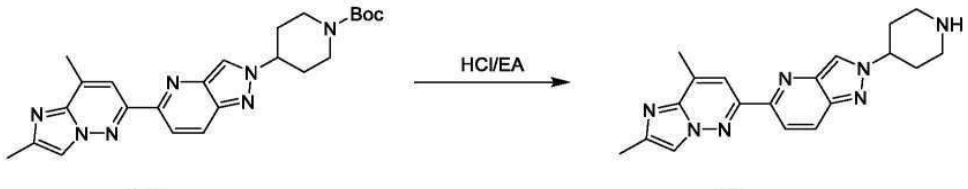


C91 C93

[0793]

[0794] 다이옥세인(0.400 mL) 중 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(48.6 mg, 178 umol, 3.00 eq) 및 삼차-뷰틸 4-(5-클로로피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 59.3 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.100 mL) 중 K_2CO_3(16.4 mg, 118 umol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(8.69 mg, 11.8 umol, 0.200 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50 mg, 37.6%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 448.2 $[M+H]^+$.

[0795] 화합물 138의 합성

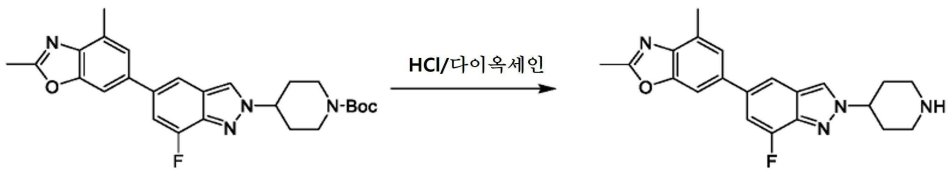


C93 138

[0796]

[0797] 아세트산 에틸(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 111 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(4.00 M, 1.00 mL)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-50%, 8분)로 정제하여 2,8-다이메틸-6-[2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]이미다조[1,2-b]피리다진(17.0 mg, 43.8%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (EIS, m/z): 348.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.76 (s, 1 H) 8.21 - 8.40 (m, 3 H) 8.12 (s, 1 H) 5.03 - 5.09 (m, 1 H) 3.72 (br d, J=13.45 Hz, 2 H) 3.29 - 3.43 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.43 - 2.64 (m, 7 H).

[0798] **실시예 56: 화합물 137의 합성**



137

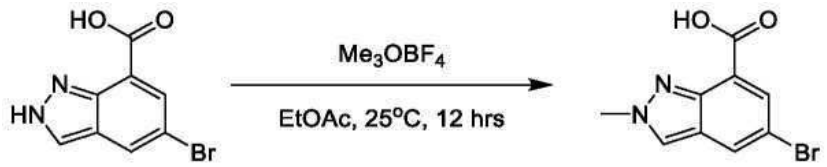
[0799]

[0800] HCl/다이옥세인(4.00 M, 4.60 mL, 74.3 eq) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(115 mg, 247 umol, 1.00 eq)의 현탁액을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 백색 고체를 얻었다. 고체를 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 *

30 mm * 10 um; 이동상: 물(NH_4HCO_3)-ACN; B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,4-다이메틸-1,3-벤즈옥사졸(20.0 mg, 22.1%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ES, m/z): 365.1 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 7.77 - 7.87 (m, 2 H) 7.41 - 7.55 (m, 2 H) 4.53 - 4.66 (m, 1 H) 3.10 (br d, J=12.52 Hz, 2 H) 2.65 (br s, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 1.92 - 2.11 (m, 4 H).

[0801] **실시예 57: 화합물 130의 합성**

[0802] 중간체 C95의 합성

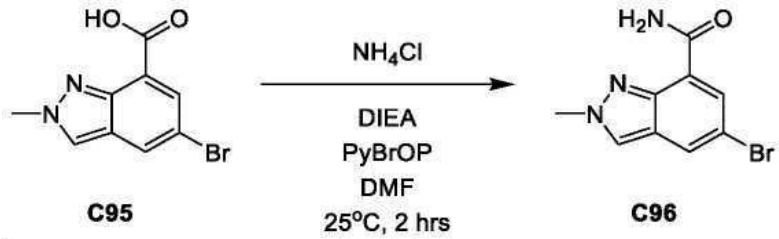


C94 C95

[0803]

[0804] 아세트산 에틸(40.0 mL) 중 5-브로모-2H-인다졸-7-카복실산(2 g, 8.30 mmol, 1.00 eq)의 용액에 트라이메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트(3.31 g, 22.4 mmol, 2.70 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카복실산(2.00 g, 94.5%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 254.9 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.50 (s, 1 H) 8.26 (d, J=1.91 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=1.91 Hz, 1 H) 4.22 (s, 3 H).

[0805] C96의 합성

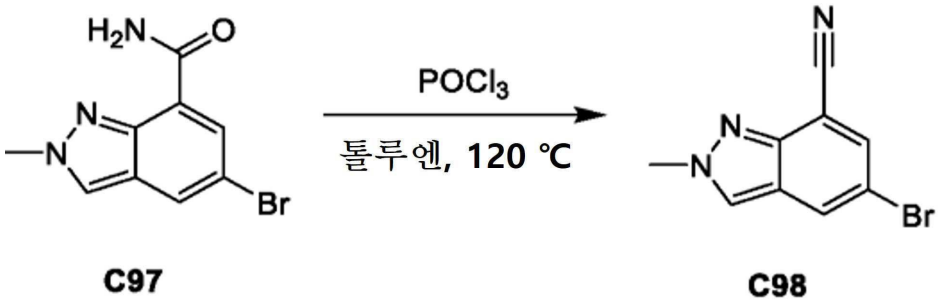


C95 C96

[0806]

[0807] 다이메틸 폼아마이드(20.0 mL) 중 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카복실산(2.00 g, 7.84 mmol, 1.00 eq) 및 벤조트라이아졸-1-일옥시(트라이피롤리딘-1-일)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(4.90 g, 9.41 mmol, 1.20 eq)의 용액에 N-에틸-N-프로판-2-일프로판-2-아민(3.04 g, 23.5 mmol, 4.10 mL, 3.00 eq) 및 염화 암모늄(838 mg, 15.68 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 고체를 메틸 삼차-뷰틸 에터(20.0 mL)로 20분 동안 25 ℃에서 연화한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카복사마이드(1.40 g, 66.7%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 253.9 $[M+H]^+$.

[0808] 중간체 C97의 합성

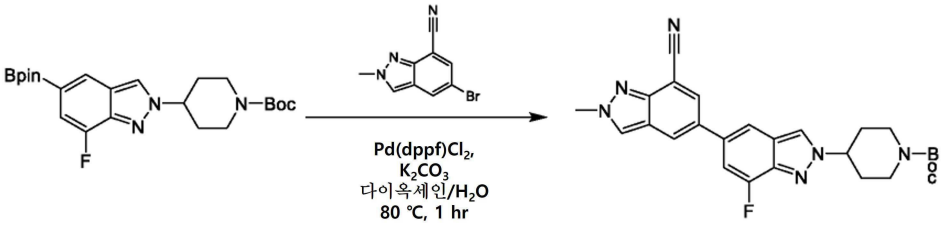


C97 C98

[0809]

[0810] 톨루엔(56.0 mL) 중 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카복사마이드(1.40 g, 5.51 mmol, 1.00 eq)의 용액에 포스포러스 옥시클로라이드(8.45 g, 55.1 mmol, 5.12 mL, 10.0 eq)를 점적하여 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)에 붓고 아세트산 에틸(30.0 mL x 3)로 추출하고 염수(30.0 mL x 3)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카보나이트릴(1.00 g, 73.0 %)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 235.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.40 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H).

[0811] 중간체 C99의 합성

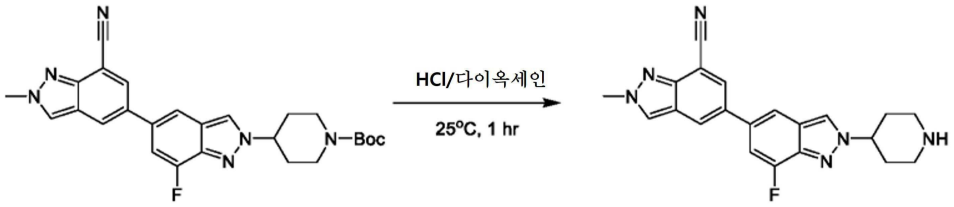


C98 C99

[0812]

[0813] 다이옥세인(2.88 mL) 중 5-브로모-2-메틸-인다졸-7-카보나이트릴(70.6 mg, 299 umol, 1.00 eq) 및 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 449 umol, 1.50 eq)의 용액에 물(0.72 mL) 중 탄산 포타슘(82.7 mg, 598 umol, 2.00 eq)의 용액 및 사이클로펜틸(다이페닐)포스페인 다이클로로팔라듐 철(43.8 mg, 59.8 umol, 0.200 eq)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(7-사이아노-2-메틸-인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(130 mg, 86.9%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 419.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.69 - 8.61 (m, 2H), 8.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 1.3, 13.4 Hz, 1H), 4.87 - 4.69 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.12 - 2.82 (m, 2H), 2.15 (br d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0814] 화합물 130의 합성



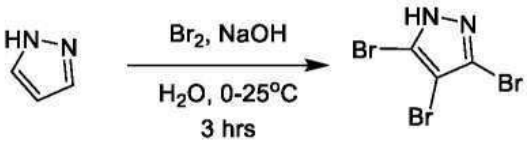
C99 130

[0815]

[0816] 다이옥세인(2.48 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(7-사이아노-2-메틸-인다졸-5-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(125 mg, 263 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(2.48 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 황색 고체를 얻었고, 필터 케이크를 진공 건조시켜 5-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2-메틸-인다졸-7-카보나이트릴(60.0 mg, 52.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 375.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 산화 중수소) δ ppm 8.00 (br d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 6.74 (s, 1 H) 6.28 (br d, *J*=13.13 Hz, 1 H) 4.64 (br t, *J*=11.26 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.64 (br d, *J*=12.01 Hz, 2 H) 3.25 (br t, *J*=12.07 Hz, 2 H) 2.37 (br d, *J*=12.26 Hz, 2 H) 2.22 (q, *J*=11.34 Hz, 2 H).

[0817] **실시예 58: 화합물 124의 합성**

[0818] 중간체 C100의 합성

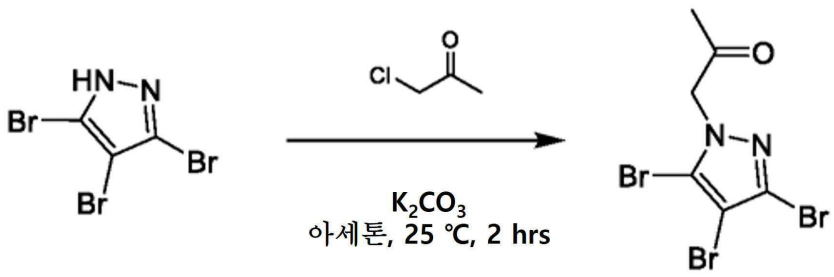


C100

[0819]

[0820] H_2O(1.40 L) 중 NaOH(58.7 g, 1.47 mol, 4.00 eq)의 용액에 1H-피라졸(25.0 g, 367 mmol, 1.00 eq)을 0 ℃에서 첨가하였다. 그 후, Br_2(176 g, 1.10 mol, 56.7 mL, 3.00 eq)를 위의 혼합물에 2시간 동안 0 ℃에서 점적하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 농축하여 고체를 얻었다. 고체를 H_2O(1000 mL)로 세척하고 진공 건조시켜 고체를 얻었다. 고체를 아세토나이트릴(250 mL)로 연화한 후, 여과하였다. 필터 케이크를 진공 농축하여 3,4,5-트라이브로모-1H-피라졸(50.0 g, 37.9%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 306.8 $[M+H]^+$.

[0821] 중간체 C101의 합성



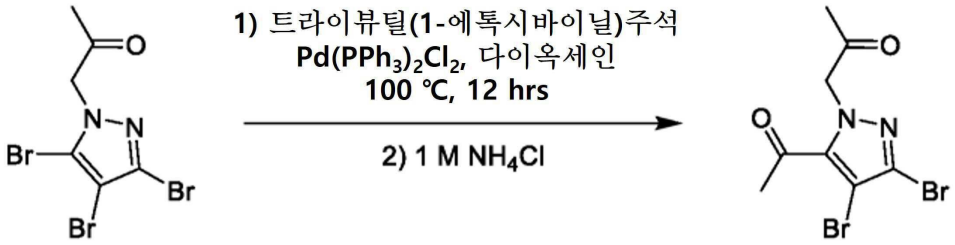
C100 C101

[0822]

[0823] 아세톤(428 mL) 중 3,4,5-트라이브로모-1H-피라졸(33.0 g, 108 mmol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(44.9 g, 324 mmol, 3.00 eq)의 용액에 1-클로로프로판-2-온(10.9 g, 118 mmol, 1.10 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 다이클로로메테인(3 x 200 mL)으로 추출하고

Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 메틸 삼차 뷰틸 에터(20.0 mL)로 40분 동안 25 ℃에서 연화하고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 1-(3,4,5-트라이브로모피라졸-1-일)프로판-2-온(22.0 g, 55.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 362.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 4.98 (s, 2 H) 2.20 (s, 3 H).

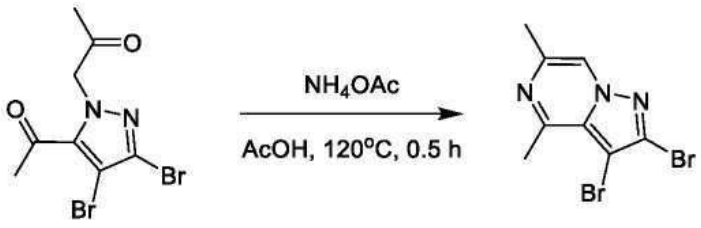
[0824] 중간체 C102의 합성



[0825]

[0826] 다이옥세인(50.0 mL) 중 1-(3,4,5-트라이브로모피라졸-1-일)프로판-2-온(5.00 g, 13.8 mmol, 1.00 eq), 트라이뷰틸(1-에톡시바이닐)주석(5.50 g, 15.2 mmol, 5.14 mL, 1.10 eq) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(ii)다이클로라이드(486 mg, 692 umol, 0.050 eq)의 용액에. 반응 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 아세트산 에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 테트라하이드로퓨란(24.0 mL) 및 1 NH_4Cl(65.8 mL)로 희석하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 250 mL)로 추출하고 염수(4 x 300 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 1-(5-아세틸-3,4-다이브로모-피라졸-1-일)프로판-2-온(1.40 g, 16.5%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 324.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 5.30 (s, 2 H) 2.71 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H).

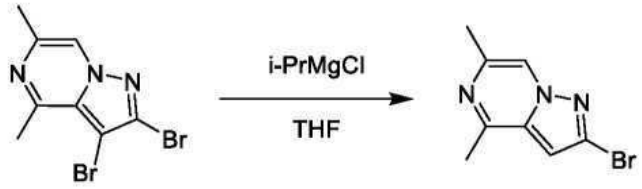
[0827] C103의 합성



[0828]

[0829] 아세트산(2.90 mL) 중 1-(5-아세틸-3,4-다이브로모-피라졸-1-일)프로판-2-온(0.700 g, 2.16 mmol, 1.00 eq)의 용액에 아세트산 암모늄(1.67 g, 21.6 mmol, 10.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 120 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하고 염수(4 x 50.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 역상 HPLC(컬럼: C18(250 * 50 mm * 10 um), 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-80%, 10분)로 정제하여 2,3-다이브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(300 mg, 16.9%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 305.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H).

[0830] 중간체 C104의 합성

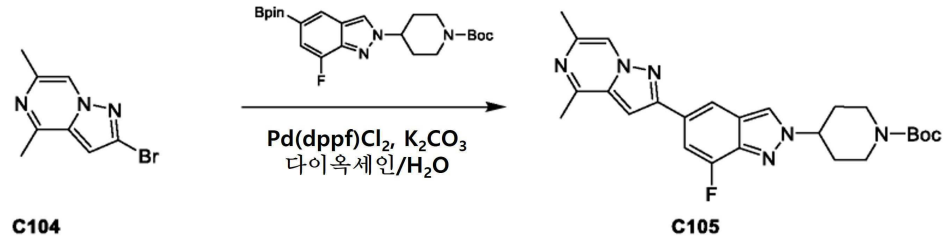


C103 C104

[0831]

[0832] 테트라하이드로퓨란(2.94 mL) 중 2,3-다이브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(300 mg, 327 umol, 1.00 eq)의 용액에 아이소프로필마그네슘 클로라이드(2.00 M, 655 uL, 4.00 eq)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 메탄올(20.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 40.0 mL)로 추출하고 염수(2 x 120 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 2-브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(100 mg, 44.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 225.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.24 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.46 (d, J=0.63 Hz, 3 H).

[0833] 중간체 C105의 합성

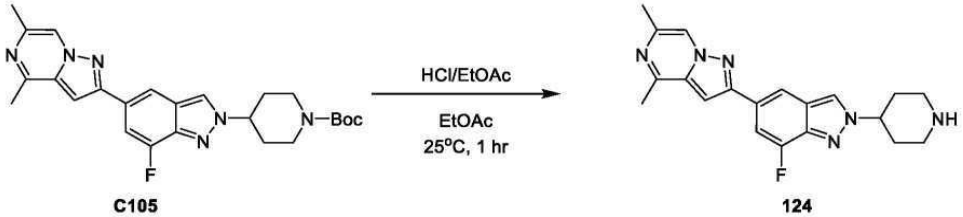


C104 C105

[0834]

[0835] 다이옥세인(0.320 mL) 중 2-브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(40.0 mg, 176 umol, 1.00 eq) 및 삼차-뷰틸 4-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(118 mg, 265 umol, 1.50 eq)의 용액에 H_2O(0.080 mL) 중 K_2CO_3(48.9 mg, 353 umol, 2.00 eq)의 용액 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)(12.9 mg, 17.6 umol, 0.100 eq)를 연속으로 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/에탄올(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 20.9%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 465.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 0.9, 12.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.73 (tt, *J* = 4.1, 11.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.04 (br d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

[0836] 화합물 124의 합성



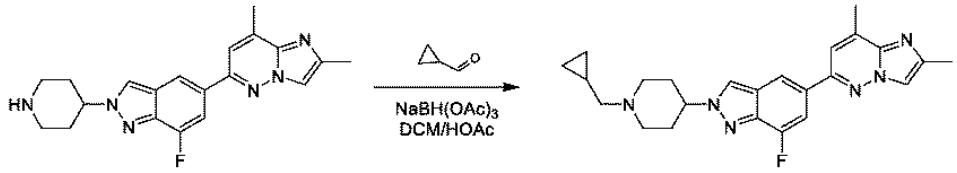
C105 124

[0837]

[0838] 아세트산 에틸(0.500 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-

2-일]피페리딘-1-카복실레이트(30.0 mg, 64.5 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/아세트산 에틸(2.00 M, 807 uL, 25.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-45%, 8분)로 정제하여 2-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(22.7 mg, 92.7%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 365.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, D_2O) δ = 8.39 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.69 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.30 (br t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.56 - 2.45 (m, 5H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

[0839] **실시예 59: 화합물 149의 합성**

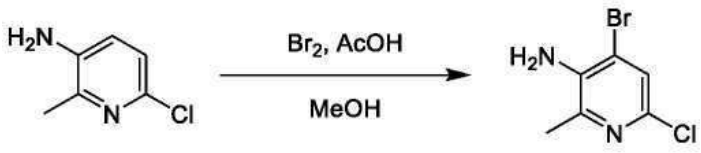


[0840] **122** **149**

[0841] DCM (1.00 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 274 umol, 1 eq)의 용액에 AcOH(24.7 mg, 411 umol, 23.5 uL, 1.5 eq), 사이클로프로페인카브알데하이드(28.8 mg, 411 umol, 30.7 uL, 1.5 eq) 및 소듐;트라이아세톡시보라누이드(116 mg, 548 umol, 2 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 수성 $NaHCO_3$(10.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 10/1)로 정제하여 6-[2-[1-(사이클로프로필메틸)-4-피페리딜]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(43.9 mg, 38.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z):419 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR** ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8.74 (d, 1H, *J*=2.8 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, *J*=18.8 Hz), 7.58 (s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.10-2.29 (m, 8H), 0.81-1.06 (m, 1H), 0.41-0.62 (m, 2H), 0.10 (q, 2H, *J*=4.8 Hz). **^{19}F NMR** ($DMSO-d_6$, 376 MHz) δ ppm -130.567 (s, 1F).

[0842] **실시예 60: 화합물 140의 합성**

[0843] 중간체 C106의 합성

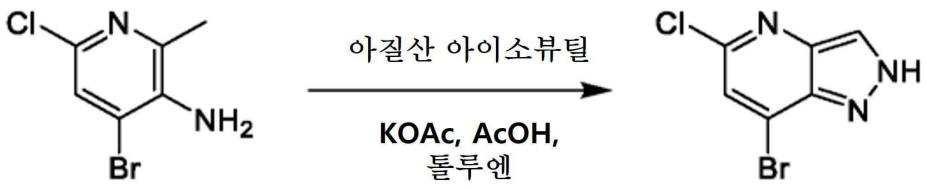


[0844] **C106**

[0845] 메탄올(250 mL) 중 6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(25.0 g, 175 mmol, 1.00 eq) 및 아세트산(21.0 g, 349 mmol, 20.0 mL, 2.00 eq)의 혼합물을 Br_2(50.4 g, 316 mmol, 1.80 eq)에 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(500 mL) 및 포화 수성 $NaHCO_3$(500 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 500 mL)로 추출하고 염수(600 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/석유 에터 = 0/1 내지 3/1로 용출하여 4-브로모-6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(16.0 g, 37.0%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 220.9 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.42 (s, 1 H) 5.43 (br s, 2 H)

2.33 (s, 3 H)

[0846] 중간체 C107의 합성

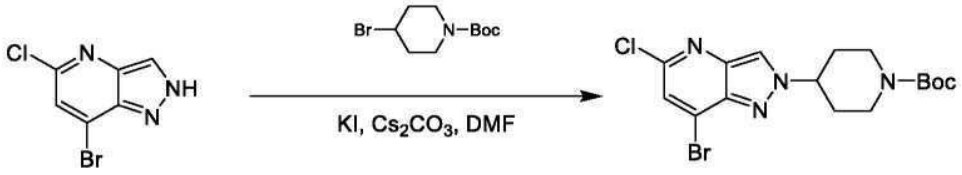


C106 C107

[0847]

[0848] 톨루엔(350 mL) 중 4-브로모-6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(14.0 g, 63.2 mmol, 1.00 eq), 아세트산(123 g, 2.05 mol, 32.5 eq) 및 아질산 아이소펜틸(11.1 g, 94.8 mmol, 12.8 mL, 1.50 eq)의 혼합물에 아세트산 포타슘(12.4 g, 126 mmol, 2.00 eq)을 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 농축하여 용매를 제거하였고 포화 탄산수소 소듐 용액(100 mL)을 첨가하여 반응물을 퀜칭하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 200 mL)로 추출하고 염수(400 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 흑색 고체를 얻었다. 흑색 고체를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/석유 에터 = 0/1 내지 1/2로 용출하여 7-브로모-5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(4.50 g, 27.5%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 231.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14.15 (br s, 1 H) 8.41 (br s, 1 H) 7.87 (br s, 1 H)

[0849] 중간체 C108의 합성

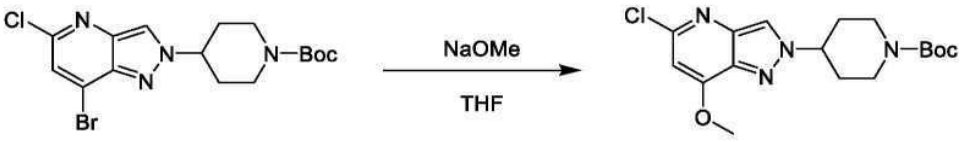


C107 C108

[0850]

[0851] N,N-다이메틸폼아마이드(60.0 mL) 중 7-브로모-5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(3.00 g, 12.9 mmol, 1.00 eq)의 혼합물을 KI(7.50 g, 45.1 mmol, 3.50 eq), 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(11.9 g, 45.1 mmol, 3.50 eq) 및 Cs_2CO_3(21.0 g, 64.5 mmol, 5.00 eq)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(80.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 80.0 mL)로 추출하고 염수(4 x 200 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(7-브로모-5-클로로-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.51 g, 22.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 415.1 $[M+H]^+$.

[0852] 중간체 C109의 합성



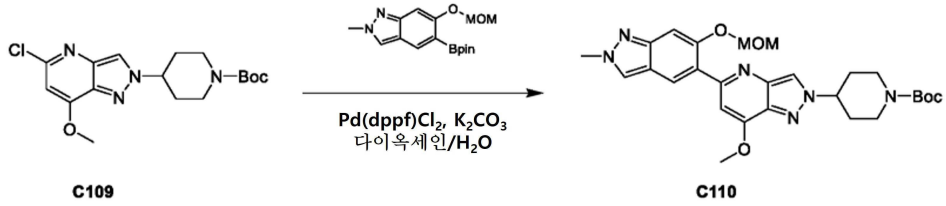
C108 C109

[0853]

[0854] 테트라하이드로퓨란(3.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-브로모-5-클로로-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(235 mg, 565 umol, 1.00 eq)의 용액에 메탄올산 소듐(91.6 mg, 1.70 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리

카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(5/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(5-클로로-7-메톡시-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 62.9%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 367.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ ppm 8.05 (s, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 4.56 (tt, *J*=11.56, 4.17 Hz, 1 H) 4.23 - 4.44 (m, 2 H) 4.09 (s, 3 H) 2.92 (br t, *J*=10.91 Hz, 2 H) 2.20 - 2.27 (m, 2 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H).

[0855] 중간체 C110의 합성

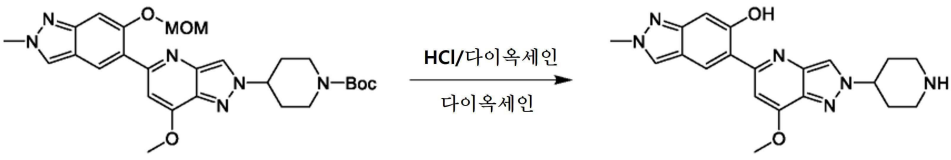


C109 C110

[0856]

[0857] 다이옥세인(0.400 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-클로로-7-메톡시-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 136 umol, 1.00 eq) 및 6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(65.0 mg, 204 umol, 1.50 eq)의 혼합물에 H_2O(0.100 mL) 중 K_2CO_3(EVAL-0114-A8, 37.6 mg, 272 umol, 2.00 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)(9.97 mg, 13.6 umol, 0.100 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 60 ℃에서 교반하였다. H_2O(10.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 황색 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸 = 10/1 내지 1/1로 용출하여 삼차-뷰틸 4-[7-메톡시-5-[6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(55.0 mg, 38.6%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 523.3 [M+H]$^+$.

[0858] 화합물 140의 합성

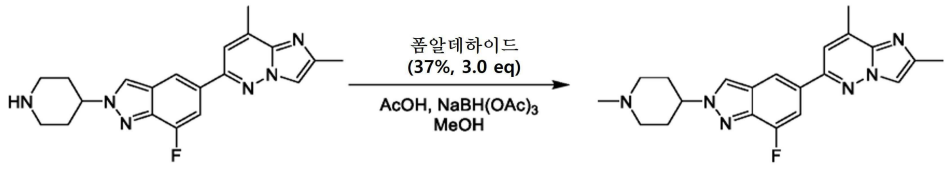


C110 140

[0859]

[0860] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-메톡시-5-[6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 95.6 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.00 M, 956 uL, 40.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 5-[7-메톡시-2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]-2-메틸-인다졸-6-올(14.0 mg, 37.5%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 379.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.98 (br t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.30 (br t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H).

[0861] **실시예 61: 화합물 150의 합성**

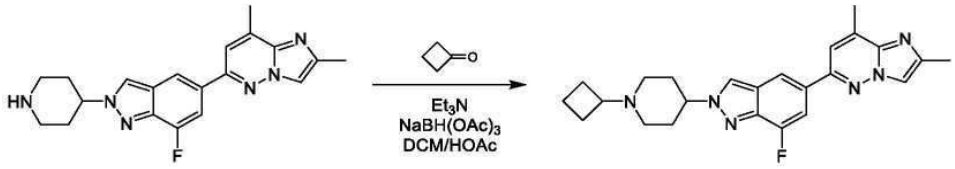


120 150

[0862]

[0863] MeOH (1.00 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 274 umol, 1 eq)의 용액에 폼알데하이드(66.8 mg, 823 umol, 61.2 uL, 37 wt%, 3 eq), AcOH(49.4 mg, 823 umol, 47.0 uL, 3 eq) 및 소듐;트라이아세톡시보라누이드(116 mg, 548 umol, 2 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 수성 $NaHCO_3$(10.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 10/1)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-(1-메틸-4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(42.1 mg, 40.6%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z):379.3 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR** (메탄올-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.53 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.20 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 7.89 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, *J*=1.2, 13.1 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 4.4-4.7 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 2H), 2.66 (d, 3H, *J*=1.0 Hz), 2.48 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 6H) ^{19}**F NMR** (메탄올-d_4, 376 MHz) δ ppm - 130.586 (s, 1F)

[0864] **실시예 62: 화합물 151의 합성**

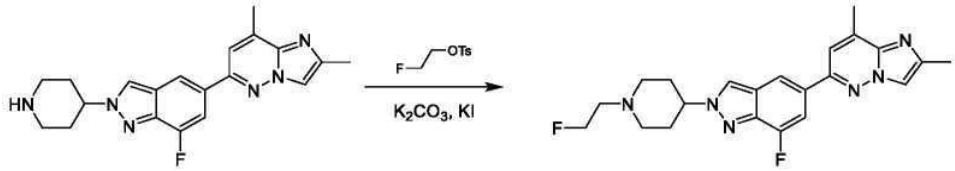


122 151

[0865]

[0866] DCM(1.00 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 274 umol, 1 eq)의 용액에 N,N-다이에틸에탄아민(27.7 mg, 274 umol, 38.1 uL, 1 eq), AcOH(32.9 mg, 548 umol, 31.3 uL, 2 eq), 사이클로뷰탄온(38.4 mg, 548 umol, 41.0 uL, 2 eq) 및 소듐;트라이아세톡시보라누이드(116 mg, 548 umol, 2 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. H_2O(10.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 10/1)로 정제하여 6-[2-(1-사이클로뷰틸-4-피페리딜)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(65.7 mg, 57.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z):419 $[M+H]^+$ ^{1}**H NMR**(메탄올-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.51 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, *J*=0.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, *J*=1.3, 13.1 Hz), 7.62 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 4.51-4.64 (m, 1H), 3.09 (br d, 2H, *J*=12.0 Hz), 2.89 (quin, 1H, *J*=8.0 Hz), 2.66 (d, 3H, *J*=1.0 Hz), 2.48 (d, 3H, *J*=0.6 Hz), 2.15-2.38 (m, 8H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), ^{19}**F NMR**(메탄올-d_4, 376 MHz) δ ppm -130.583 (s, 1F).

[0867] **실시예 63: 화합물 152의 합성**



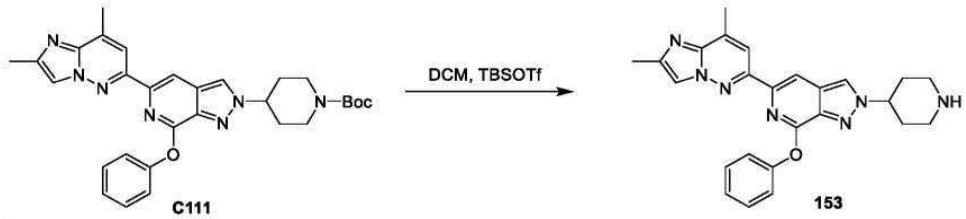
122 152

[0868]

[0869] MeCN(1.00 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 274 umol, 1 eq)의 용액에 K_2CO_3(113 mg, 823 umol, 3 eq) 및 2-플루오로에틸 4-메틸벤젠설포네이트(59.8 mg,

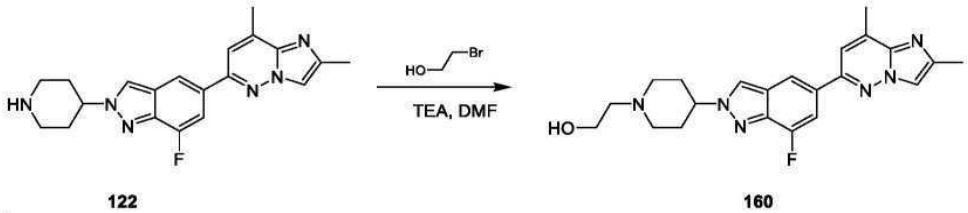
274 umol, 1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. H_2O(10.0 mL)를 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 10/1)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-[1-(2-플루오로에틸)-4-피페리딜]인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(25.2 mg, 22.3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z):411.2 $[M+H]^+$ **^{1}H NMR**(메탄올-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.55 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.23 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 7.92 (d, 1H, *J*=0.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, *J*=1.3, 13.1 Hz), 7.66 (d, 1H, *J*=1.0 Hz), 4.72-4.77 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 2H), 3.22 (br d, 2H, *J*=12.1 Hz), 2.81-2.96 (m, 1H), 2.78-2.80 (m, 1H), 2.50 (d, 3H, *J*=0.6 Hz), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 4H) **^{19}F NMR**(메탄올-d_4, 376 MHz) δ ppm -130.610 (s, 1F), -220.033 (s, 1F).

[0870] **실시예 64: 화합물 153의 합성**

[0871] 

[0872] 다이클로로메테인(2.20 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(110 mg, 199 umol, 1.00 eq)의 용액에 삼차-뷰틸다이메틸실릴트라이플루오로메테인설포네이트(105 mg, 397 umol, 2.00 eq)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 혼합물을 포화 탄산수소 소듐 용액(1.00 mL) 및 물(2.00 mL)로 퀜칭하였다. 그 후, 반응 혼합물을 다이클로로메테인(3 x 2.00 mL)으로 추출하고 염수(3.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 백색 고체를 얻었다. 백색 고체를 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 6-[7-벤질옥시-2-(4-피페리딜)피라졸로[3,4-c]피리딘-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(7.14 mg, 7.92%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, m/z): 454.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.91 (d, J=0.98 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 5.70 (s, 2 H) 4.45 - 4.81 (m, 1 H) 3.09 (br d, J=12.59 Hz, 2 H) 2.59 - 2.68 (m, 6 H) 2.41 (s, 3 H) 1.89 - 2.12 (m, 4 H)

[0873] **실시예 65: 화합물 160의 합성**

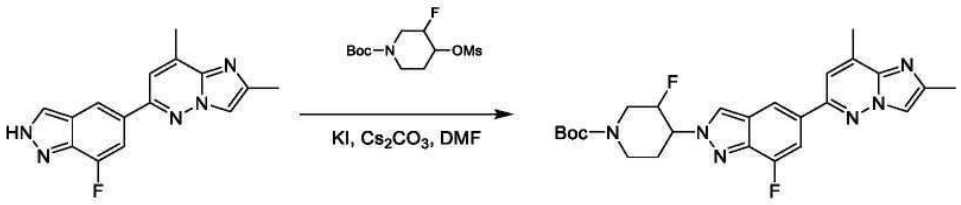
[0874] 

[0875] DMF(1.00 mL) 중 6-[7-플루오로-2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 274 umol, 1 eq)의 용액에 2-브로모에탄올(34.2 mg, 274 umol, 19.4 uL, 1 eq) 및 TEA(138 mg, 1.37 mmol, 190 uL, 5 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 50 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.55)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 물(10.0 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1 내지 10/1)로 정제하여 2-[4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-

플루오로-인다졸-2-일]-1-피페리딜]에탄올(31.0 mg, 26.8%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z):409 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm 8.73 (d, 1H, *J*=2.7 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.43 (br t, 1H, *J*=5.0 Hz), 3.54 (q, 2H, *J*=6.1 Hz), 3.04 (br d, 2H, *J*=9.0 Hz), 2.59 (s, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 6H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376 MHz) δ ppm -128.364 (s, 1F).

[0876] **실시예 66: 화합물 166의 합성**

[0877] 중간체 C113의 합성

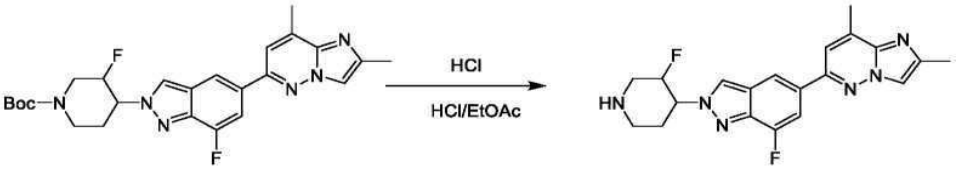


C112 C113

[0878]

[0879] DMF(1.00 mL) 중 6-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(600 mg, 2.13 mmol, 1 eq) 및 삼차-뷰틸 3-플루오로-4-메틸설폰일옥시-피페리딘-1-카복실레이트(C7, 1.90 g, 6.40 mmol, 3 eq)의 용액에 KI(1.06 g, 6.40 mmol, 3 eq) 및 Cs_2CO_3(3.47 g, 10.6 mmol, 5 eq)을 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.4, 0.6)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 냉각하고 물(40.0 mL)을 첨가하여 25 ℃에서 퀜칭한 후, 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1:1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(150 mg, 14.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z):483.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (클로로폼-d, 400 MHz) δ ppm 8.18 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.01 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, *J*=1.2, 12.6 Hz), 7.3-7.3 (m, 1H), 4.9-5.2 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 4.2-4.5 (m, 1H), 2.8-3.1 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 3H), 2.5-2.6 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.51 (s, 9H) ^{19}F NMR (클로로폼-d, 376 MHz) δ ppm -127.476 (s, 1F)

[0880] 화합물 166의 합성



C113 166

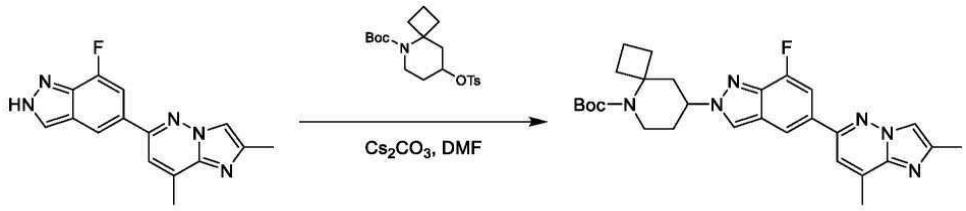
[0881]

[0882] EtOAc(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 41.4 umol, 1 eq)의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 10.3 uL, 1 eq)를 N_2 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸, Rf = 0.1)는 출발 물질이 소비되고 새로운 주요 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 아세트산 에틸을 제거하였다. 조생성물을 25 ℃에서 MeOH(10.0 mL)에서 재결정함으로써 정제하여 6-[7-플루오로-2-(3-플루오로-4-피페리딜)인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(4.54 mg, 27.3%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z):383.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (메탄올-d_4, 400 MHz) δ ppm 8.71 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 8.45 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 8.3-8.3 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H, *J*=1.3, 12.9 Hz), 5.3-5.5 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.47 (td, 1H, *J*=8.3, 13.1 Hz), 3.36 (td, 1H, *J*=4.4, 9.1 Hz), 2.78 (d, 3H,

J=1.0 Hz), 2.65 (d, 3H, *J*=0.8 Hz), 2.61 (br dd, 2H, *J*=4.2, 9.1 Hz) ^{19}**F NMR** (메탄올-d_4, 376 MHz) δ ppm -129.453 (s, 1F), -190.237 (s, 1F)

[0883] **실시예 67: 화합물 189의 합성**

[0884] 중간체 C114의 합성

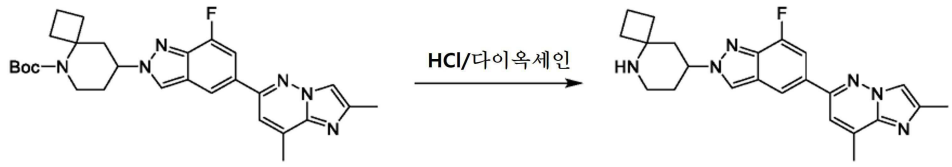


C112 C114

[0885]

[0886] N,N-다이메틸폼아마이드(2.00 mL) 중 6-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(100 mg, 355 umol, 1.00 eq), 삼차-뷰틸 8-(p-톨릴설폰일옥시)-5-아자스파이로[3.5]노네인-5-카복실레이트(154 mg, 391 umol, 1.10 eq) 및 Cs_2CO_3(347 mg, 1.07 mmol, 3.00 eq)의 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(3.00 mL)로 희석하고 물(3.00 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에터/아세트산 에틸 = 1/0 내지 1/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 8-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-5-아자스파이로[3.5]노네인-5-카복실레이트(35.0 mg, 6.50%)를 오일로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 505.4 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.11 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.68 (dd, J=12.55, 1.13 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 4.84 - 4.95 (m, 1 H) 4.06 - 4.14 (m, 1 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.74 - 2.81 (m, 1 H) 2.73 (s, 3 H) 2.64 (dd, J=12.30, 3.51 Hz, 1 H) 2.50 - 2.57 (m, 3 H) 2.04 - 2.29 (m, 5 H) 1.87 - 2.00 (m, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H)

[0887] 화합물 189의 합성



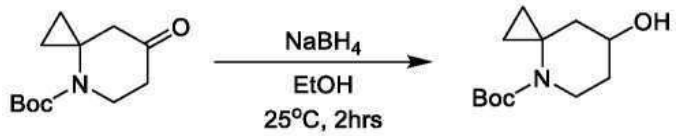
C114 189

[0888]

[0889] 1,4-다이옥세인(0.500 mL) 중 삼차-뷰틸 8-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-5-아자스파이로[3.5]노네인-5-카복실레이트(30.0 mg, 59.4 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.00 M, 0.500 mL, 33.6 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 6-[2-(5-아자스파이로[3.5]노난-8-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(18.9 mg, 78.9%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 405.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.70 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=7.03, 1.00 Hz, 2 H) 7.85 (dd, J=12.80, 1.25 Hz, 1 H) 4.96 - 5.05 (m, 1 H) 3.54 (dt, J=13.05, 3.45 Hz, 1 H) 3.21 - 3.29 (m, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 4 H) 2.65 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 2.38 - 2.54 (m, 6 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 2.04 - 2.14 (m, 2 H)

[0890] **실시예 68: 화합물 208의 합성**

[0891] 중간체 C116의 합성

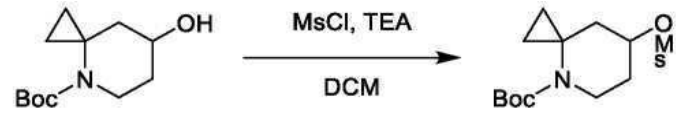


C115 C116

[0892]

[0893] 에탄올(50.0 mL) 중 삼차-뷰틸 7-옥소-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(5.00 g, 22.1 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 $NaBH_4$(1.50 g, 39.7 mmol, 1.79 eq)를 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응물을 물(150 mL)로 서서히 퀜칭하고 다이클로로메테인(3 x 150 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(150 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 삼차-뷰틸 7-하이드록시-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(5.00 g, 89.2%)를 오일로서 수득하였다. 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 172.3 [M-55]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4.66 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 3.64 - 3.81 (m, 2 H) 2.81 (br t, J=11.82 Hz, 1 H) 1.70 - 1.79 (m, 1 H) 1.55 (br t, J=11.07 Hz, 1 H) 1.39 (s, 9 H) 1.15 - 1.26 (m, 2 H) 0.99 (dt, J=10.04, 6.24 Hz, 1 H) 0.74 (dt, J=9.32, 6.28 Hz, 1 H) 0.36 - 0.51 (m, 2 H)

[0894] 중간체 C117의 합성

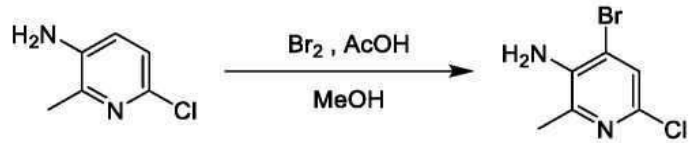


C116 C117

[0895]

[0896] 다이클로로메테인(50.0 mL) 중 삼차-뷰틸 7-하이드록시-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(2.50 g, 11.0 mmol, 1.00 eq) 및 트라이에틸아민(2.23 g, 22.0 mmol, 3.06 mL, 2.00 eq)의 용액에 염화 메테인설폰일(2.52 g, 22.0 mmol, 2.00 eq)을 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 삼차-뷰틸 7-메틸설폰일옥시-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(3.00 g, 71.4%)를 오일로서 수득하였다. 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 250.2 [M-55]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 4.88 (tt, J=8.90, 4.49 Hz, 1 H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.19 (s, 3 H) 3.03 - 3.15 (m, 1 H) 1.94 - 2.00 (m, 1 H) 1.71 - 1.82 (m, 1 H) 1.61 - 1.69 (m, 1 H) 1.54 (dtd, J=13.26, 9.44, 9.44, 4.13 Hz, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 0.92 - 1.04 (m, 1 H) 0.74 - 0.86 (m, 1 H) 0.55 - 0.68 (m, 2 H)

[0897] 중간체 C119의 합성



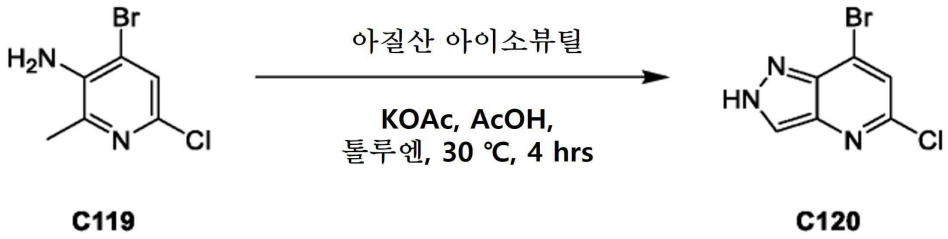
C118 C119

[0898]

[0899] 메탄올(50.0 mL) 중 6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(5.00 g, 35.0 mmol, 1.00 eq), 아세트산(4.21 g, 70.1 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에 Br_2(10.0 g, 63.1 mmol, 1.80 eq)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1)로 정제하여 4-브로모-6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(6.00 g, 77.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 223.2 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.39 (s, 1H), 5.54 - 4.95 (m,

2H), 2.33 (s, 3H)

[0900] C120의 합성

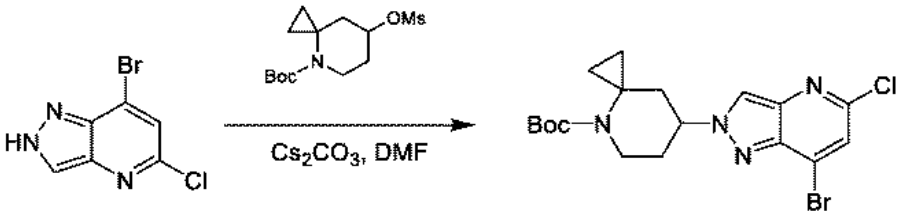


C119 C120

[0901]

[0902] 톨루엔(75.0 mL) 중 4-브로모-6-클로로-2-메틸-피리딘-3-아민(3.00 g, 13.5 mmol, 1.00 eq), 아세트산 포타슘(2.66 g, 27.0 mmol, 2.00 eq), 아세트산(26.4 g, 440 mmol, 32.5 eq)의 혼합물에 아질산 아이소펜틸(2.38 g, 20.3 mmol, 1.50 eq)을 0 ℃에서 질소 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 30 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 100 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 3/1)로 정제하여 7-브로모-5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(2.00 g, 31.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 233.9 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14.31 - 13.96 (m, 1H), 8.53 - 8.37 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)

[0903] 중간체 C121의 합성

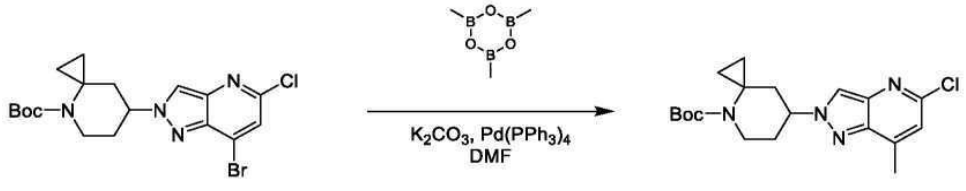


C120 C121

[0904]

[0905] N,N-다이메틸폼아마이드(5.00 mL) 중 7-브로모-5-클로로-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(500 mg, 2.15 mmol, 1.0 eq) 및 삼차-뷰틸 7-메틸설폰일옥시-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(C3, 788 mg, 2.58 mmol, 1.20 eq)의 용액에 Cs_2CO_3(1.40 g, 4.30 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하고 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 갈색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 15/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 7-(7-브로모-5-클로로-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(70.0 mg, 7%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 441.1 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 4.16 - 4.24 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 2.54 - 2.63 (m, 1 H) 2.09 - 2.26 (m, 2 H) 1.58 (ddd, J=12.69, 4.25, 1.19 Hz, 1 H) 1.52 (s, 9 H) 1.30 - 1.36 (m, 1 H) 0.97 (dt, J=9.63, 6.44 Hz, 1 H) 0.64 - 0.79 (m, 2 H)

[0906] 중간체 C122의 합성

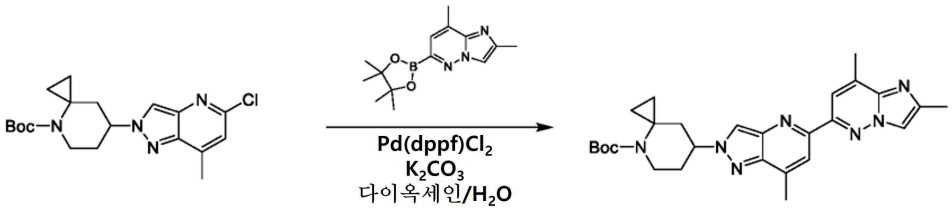


C121 C122

[0907]

[0908] N,N-다이메틸폼아마이드(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 7-(7-브로모-5-클로로-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(100 mg, 226 umol, 1.00 eq) 및 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리네인(85.2 mg, 339 umol, 1.50 eq)의 용액에 K_2CO_3(125 mg, 905 umol, 4.00 eq) 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(26.1 mg, 22.6 umol, 0.100 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(5.00 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 5.00 mL)로 추출하고 염수(3 x 5.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 황색 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 10/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 7-(5-클로로-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(60.0 mg, 56.2%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 377.2 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.41 (s, 1 H) 7.12 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 4.90 - 4.99 (m, 1 H) 4.15 - 4.23 (m, 1 H) 3.10 - 3.22 (m, 1 H) 2.54 - 2.64 (m, 4 H) 2.16 - 2.21 (m, 2 H) 1.51 (s, 10 H) 1.28 - 1.36 (m, 2 H) 0.96 (dt, J=9.57, 6.54 Hz, 1 H) 0.63 - 0.77 (m, 2 H)

[0909] 중간체 C123의 합성

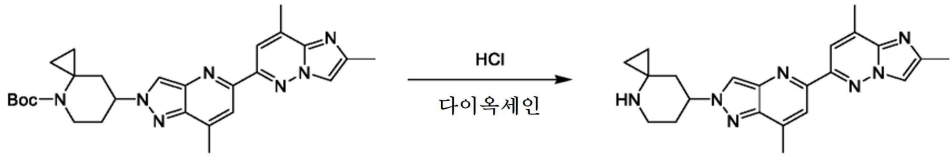


C122 C123

[0910]

[0911] 다이옥세인(1.92 mL) 중 삼차-뷰틸 7-(5-클로로-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(40.0 mg, 106 umol, 1.00 eq) 및 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(A2, 139 mg, 509 umol, 4.80 eq)의 용액에 H_2O(0.48 mL) 중 K_2CO_3(39.6 mg, 286 umol, 2.70 eq)의 용액을 첨가하였다. 그 후, 1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(13.2 mg, 18.0 umol, 0.17 eq)를 위의 혼합물에 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유 에터/아세트산 에틸(1/0 내지 5/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(34.0 mg, 32%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 488.4 [M+H]$^+$.

[0912] 화합물 208의 합성



C123 208

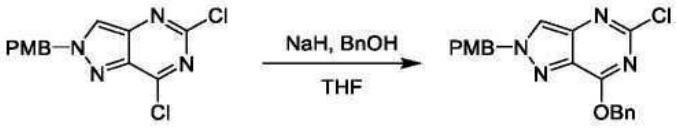
[0913]

[0914] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 7-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(33.0 mg, 67.6 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(7.0 M, 662 uL, 68.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응 혼합물이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 고체를 얻었다. 고체를 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-25%, 8분)로 정제하여 2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘(9.34 mg, 35.6%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 388.3 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.72 (s, 2 H) 8.35 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 5.09 - 5.18 (m, 1 H) 3.70 (dt, J=12.91, 3.55 Hz, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 2.67 (s,

3 H) 2.56 - 2.64 (m, 2 H) 2.00 (dd, J=13.88, 3.38 Hz, 1 H) 1.06 - 1.21 (m, 3 H) 0.97 - 1.05 (m, 1 H)

[0915] **실시예 69: 화합물 211의 합성**

[0916] 중간체 C125의 합성

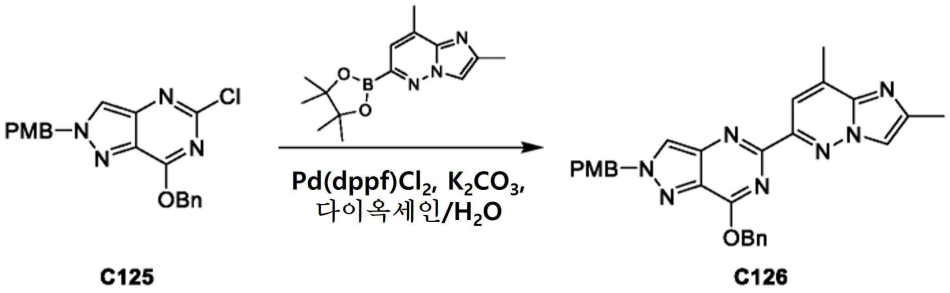


C124 C125

[0917]

[0918] 테트라하이드로퓨란(5.00 mL) 중 5,7-다이클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸로[4,3-d]피리미딘(500 mg, 1.62 mmol, 1.00 eq)의 용액에 벤질알코올(183 mg, 1.70 mmol, 176 uL, 1.05 eq)을 25 ℃에서 N_2 분위기하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70 ℃까지 냉각한 후 NaH(64.7 mg, 1.62 mmol, 60 wt%, 1.00 eq)를 나누어 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -70 ℃에서 교반한 후 -65 ℃까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl(20.0 mL)을 첨가하여 반응물을 퀜칭하고 아세트산 에틸(20 mL x 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 7-벤질옥시-5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸로[4,3-d]피리미딘(600 mg, 97.4%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 381.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.36 - 7.47 (m, 3 H) 7.33 (d, J=8.63 Hz, 2 H) 6.88 - 6.93 (m, 2 H) 5.58 (s, 4 H) 3.72 (s, 3 H)

[0919] 중간체 C126의 합성

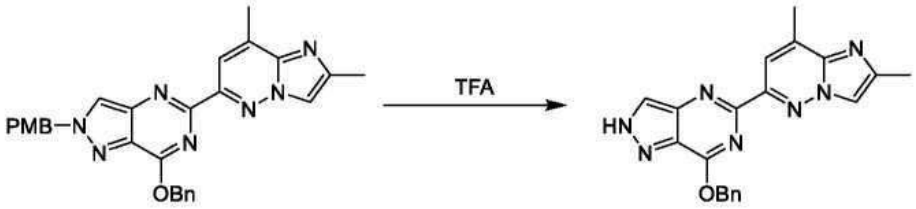


C125 C126

[0920]

[0921] H_2O(1.25 mL) 및 1,4-다이옥세인(5.00 mL) 중 7-벤질옥시-5-클로로-2-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸로[4,3-d]피리미딘(600 mg, 1.58 mmol, 1.00 eq) 및 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(860 mg, 3.15 mmol, 2.00 eq)의 용액에 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)(115 mg, 157 umol, 0.10 eq) 및 K_2CO_3(653 mg, 4.73 mmol, 3.00 eq)을 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응물을 아세트산 에틸(10.0 mL)로 희석하고 물(5.00 mL x 2)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 아세트산 에틸/메탄올 = 1/0 내지 24/1)로 정제하여 7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸로[4,3-d]피리미딘(300 mg, 38.7%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 492.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.35 - 7.40 (m, 3 H) 6.91 - 6.94 (m, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 2.64 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 2.44 (s, 3 H)

[0922] 중간체 C127의 합성

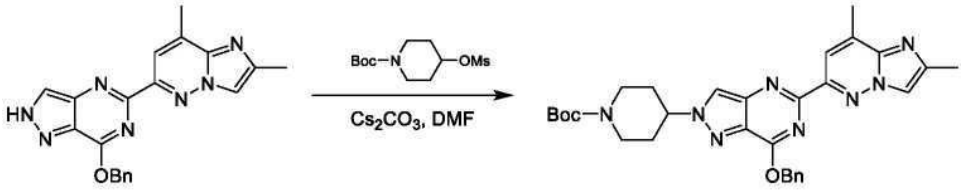


C126 C127

[0923]

[0924] 트라이플루오로아세트산(3.00 mL) 중 7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-[(4-메톡시페닐)메틸]피라졸로[4,3-d]피리미딘(300 mg, 610 umol, 1.00 eq)의 혼합물을 40분 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 아세트산 에틸(5.00 mL)로 희석하고 포화 $NaHCO_3$(10.0 mL)으로 세척하였다. 수성상을 아세트산 에틸(8.00 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 메탄올(1.00 mL)로 15분 동안 25 ℃에서 연화하여 7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘(35-3, 200 mg, 88.2% 수율)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 372.2 $[M+H]^+$

[0925] 중간체 C128의 합성

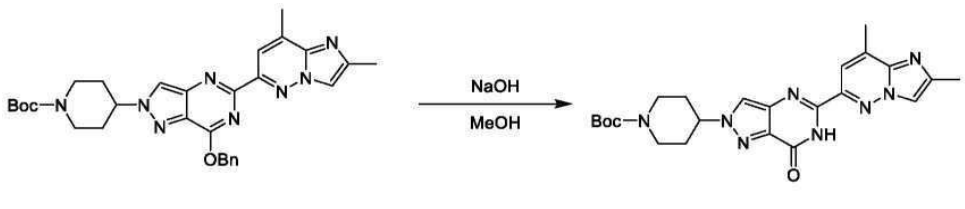


C127 C128

[0926]

[0927] N,N-다이메틸폼아마이드(4.00 mL) 중 7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘(200 mg, 538 umol, 1.00 eq), 삼차-뷰틸 4-메틸설폰일옥시피페리딘-1-카복실레이트(300 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq) 및 Cs_2CO_3(526 mg, 1.62 mmol, 3.00 eq)의 현탁액을 8시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸(20.0 mL)로 희석하고 포화 염수(20.0 mL)로 세척하였다. 수성층을 아세트산 에틸(10.0 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트 및 삼차-뷰틸 4-(7-(벤질옥시)-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(63.0 mg , 21.0%)의 혼합물을 고체로서 수득하였다. N LCMS: (ESI, m/z): 555.5 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.28 - 8.67 (m, 1 H) 8.06 (d, J=1.13 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.21 - 7.44 (m, 3 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 5.75 - 5.97 (m, 3 H) 3.38 - 3.54 (m, 4 H) 2.70 (d, J=0.88 Hz, 3 H) 2.49 - 2.54 (m, 3 H) 2.02 - 2.19 (m, 2 H) 1.78 - 2.01 (m, 2 H) 1.48 - 1.51 (m, 9 H)

[0928] 중간체 C129의 합성

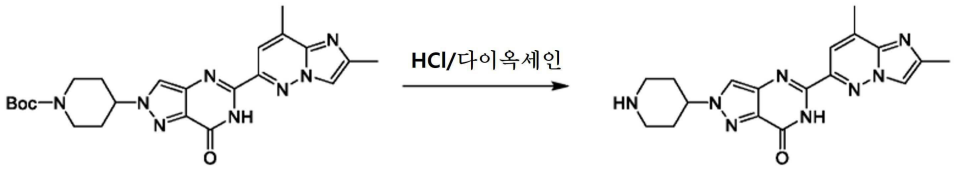


C128 C129

[0929]

[0930] 메탄올(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트 및 삼차-뷰틸 4-(7-(벤질옥시)-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(60.0 mg, 108 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 NaOH(1.00 M, 1.00 mL, 9.24 eq)를 첨가하였고 반응 혼합물을 40분 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(5.00 mL)에 붓고 농축 HCl을 이용하여 pH = 7까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 아세트산 에틸(5.00 mL x 10)로 추출하였다. 유기층을 조합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-옥소-6H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 79.6%)의 조생성물을 고체로서 수득하였다. 고체를 다음 단계에서 직접 사용하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 465.3 $[M+H]^+$

[0931] 화합물 211의 합성



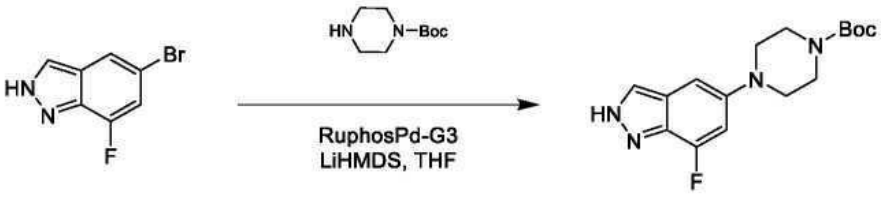
C129 211

[0932]

[0933] 1,4-다이옥세인(0.100 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-옥소-6H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(35-4, 40.0 mg, 86.1 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.00 M, 0.100 mL)을 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm x 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-20%, 8분)로 정제하여 5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(4-피페리딜)-6H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(EVAL-0167-0035, 4.20 mg, 16.5%)을 백색 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 365.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.48 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 4.92 - 4.95 (m, 1 H) 3.64 (dt, J=13.07, 3.22 Hz, 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 2 H) 2.78 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 2.39 - 2.50 (m, 4 H)

[0934] **실시예 70: 화합물 213의 합성**

[0935] 중간체 C131의 합성

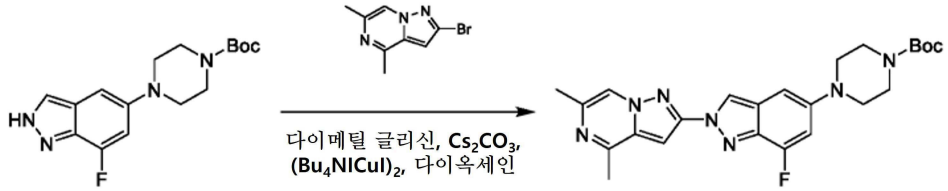


C130 C131

[0936]

[0937] 테트라하이드로퓨란(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 피페라진-1-카복실레이트(206 mg, 1.11 mmol, 1.20 eq) 및 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(200 mg, 0.93 mmol, 1.00 eq)의 용액에 (2-다이사이클로헥실포스피노-2′,6′-다이아이소프로폭시-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)메테인설포네이트(77.8 mg, 0.093 mmol, 0.100 eq) 및 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(1.00 M, 3.72 mL, 4.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 N_2 보호하에 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(20.0 mL)으로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하고 염수(10.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 1/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(150 mg, 33.5%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 321.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ = 8.49 - 7.83 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.18 - 3.02 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

[0938] 중간체 C132의 합성

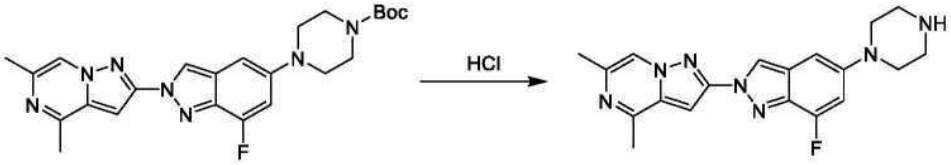


C131 C132

[0939]

[0940] 톨루엔(5.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-플루오로-2H-인다졸-5-일)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 312 umol, 1.00 eq) 및 2-브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(105 mg, 468 umol, 1.50 eq)의 용액에 Cs_2CO_3(203 mg, 624 umol, 2.00 eq), (1R,2R)-N1,N2-다이메틸사이클로헥세인-1,2-다이아민(17.7 mg, 124 umol, 0.400 eq) 및 아이오딘화 구리 테트라뷰틸암모늄 이아이오딘화물(69.9 mg, 62.4 umol, 0.200 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 120 ℃에서 N_2 보호하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 5.00 mL)로 추출하고 염수(5.00 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 45%-65%, 10분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[2-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(EVAL-0123-0048-1, 5.00 mg, 3.44%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, *m/z*): 466.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.02-7.05 (br d, *J*=13.88 Hz, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 3.61 (br s, 4 H) 3.13 (br d, *J*=4.63 Hz, 4 H) 2.77 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H)

[0941] 화합물 213의 합성



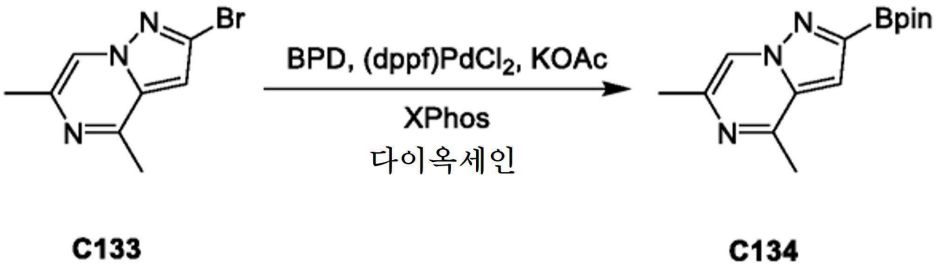
C132 213

[0942]

[0943] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[2-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]피페라진-1-카복실레이트(5.00 mg, 10.7 μmol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/다이옥세인(4.00 M, 0.500 mL)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 * 30 mm * 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 2-(7-플루오로-5-피페라진-1-일-인다졸-2-일)-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(2.00 mg, 47%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS:** (ESI, *m/z*): 366.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.95 (br d, *J*=9.51 Hz, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 7.12 (d, *J*=13.51 Hz, 1 H) 3.43 (br s, 8 H) 3.08 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H)

[0944] **실시예 71: 화합물 214의 합성**

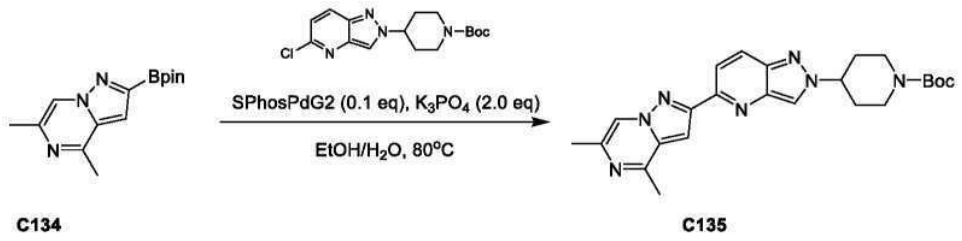
[0945] 중간체 C134의 합성



[0946]

[0947] 다이옥세인(4.59 mL) 중 2-브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(1 g, 4.42 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1,3,2-다이옥사보롤레인(2.25 g, 8.85 mmol)의 용액에 (1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II) 다이클로로메테인 복합체(485.49 mg, 663.50 μmol), 2-다이-삼차-뷰틸포스피노-2,4,6-트라이아이소프로필바이페닐(566.17 mg, 1.33 mmol) 및 아세트산 포타슘(868.23 mg, 8.85 mmol)을 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 N_2 보호하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 아세트산 에틸(2 mL)로 세척하였다. 유기층을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 4,6-다이메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피라진(1 g, 미정제)의 조생성물을 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 192.4 $[M+H]^{+1}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 7.23 (d, J=0.86 Hz, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 1.32 (s, 12 H)

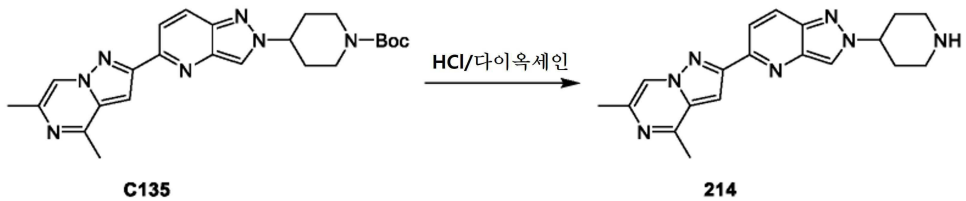
[0948] 중간체 C135의 합성



[0949]

[0950] 에탄올(2 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 4,6-다이메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)피라졸로[1,5-a]피라진(200.00 mg, 439.34 μmol)의 용액에 K_3PO_4(186.51 mg, 878.68 μmol), [2-(2-아미노페닐)페닐]-클로로-팔라듐;다이사이클로헥실-[2-(2,6-다이메톡시페닐)페닐]포스페인(B1C2, 31.66 mg, 43.93 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(아세트산 에틸 = 1, Rf = 0.31)는 출발 물질이 소비되고 새로운 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 혼합물을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 분취용-HPLC로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(0.15 g, 수율 76.29%)를 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.82 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.21 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 4.71 - 4.87 (m, 1 H) 4.08 - 4.20 (m, 2 H) 2.92 - 3.08 (m, 2 H) 2.74 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.17 (br dd, J=12.67, 2.26 Hz, 2 H) 1.98 - 2.06 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H)

[0951] 화합물 214의 합성



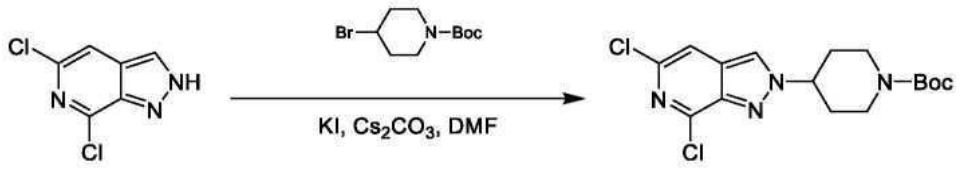
[0952]

[0953] 다이옥세인/HCl(1 mL, 4M) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.15 g, 335.17 μmol)의 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 N_2하에 교반하였다.

혼합물을 농축하고 MTBE/DCM으로 연화하여 5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-2-(피페리딘-4-일)-2H-피라졸로[4,3-b]피리딘(0.03 g, 23.32% 수율)을 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 348.3 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.95 (s, 1 H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 5.14 - 5.05 (m, 1 H), 3.75 - 3.63 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 2.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 3 H), 2.57 - 2.47 (m, 4 H)

[0954] **실시예 72: 화합물 139의 합성**

[0955] 중간체 C137의 합성

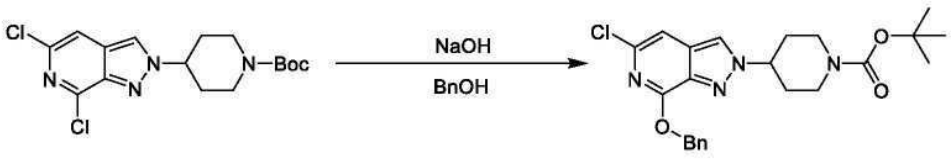


C136 C137

[0956]

[0957] 다이메틸폼아마이드(4.00 mL) 중 5,7-다이클로로-2H-피라졸로[3,4-c]피리딘(0.20 g, 1.06 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.73 g, 5.32 mmol, 5.00 eq), KI(706 mg, 4.26 mmol, 4 eq) 및 삼차-뷰틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(1.12 g, 4.26 mmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 감압 건조시켜 갈색 고체를 얻었다. 갈색 고체를 분취용-TLC로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5,7-다이클로로피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(90.0 mg, 18.2%)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 371.1 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 4.88 (tt, J=11.55, 3.96 Hz, 1 H) 4.11 (br d, J=12.01 Hz, 2 H) 2.95 (br d, J=7.75 Hz, 2 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 2.01 (br d, J=4.38 Hz, 1 H) 1.90 - 1.98 (m, 1 H) 1.43 (s, 9 H)

[0958] 중간체 C138의 합성

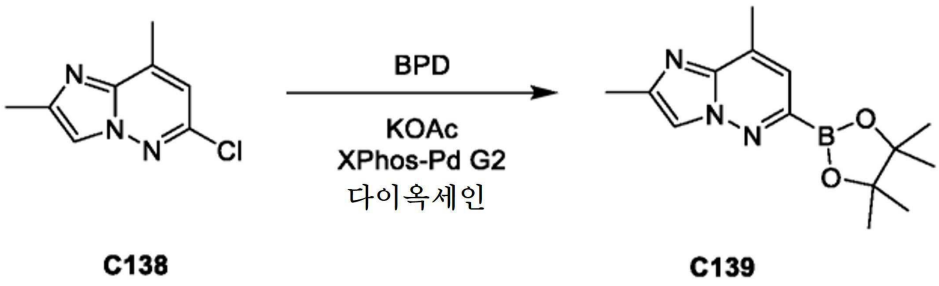


C137 C138

[0959]

[0960] 페닐 메탄올(780 mg, 7.21 mmol, 53.5 eq) 중 삼차-뷰틸 4-(5,7-다이클로로피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 134 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 NaOH(32.3 mg, 808 umol, 6.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 물(10.0 mL)을 첨가하여 반응물을 퀜칭하였고 반응 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 오일을 얻었다. 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산 에틸/석유 에터 = 0/1 내지 1/0)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(7-벤질옥시-5-클로로-피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(20.0 mg, 20.1%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 443.2 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.49 (s, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 3 H) 7.30 - 7.33 (m, 3 H) 5.50 (s, 2 H) 4.69 - 4.80 (m, 1 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 2.83 - 3.03 (m, 2 H) 2.10 (br d, J=10.64 Hz, 2 H) 1.87 - 1.93 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H)

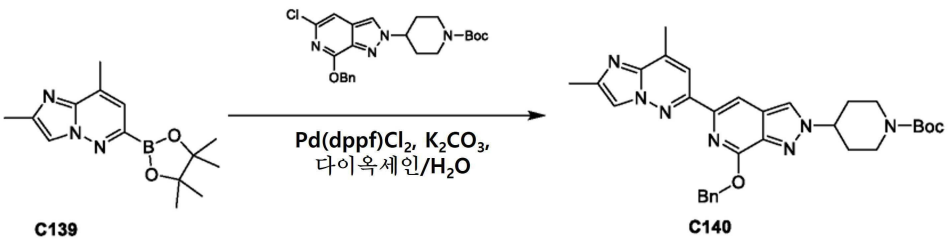
[0961] 중간체 C139의 합성



[0962]

[0963] 1,4-다이옥세인(55.0 mL) 중 6-클로로-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(5.50 g, 30.3 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 비스(피나콜라토)다이보론(15.4 g, 60.6 mmol, 2.00 eq), 아세트산 포타슘(8.92 g, 90.9 mmol, 3.00 eq) 및 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(ii)(2.40 g, 3.03 mmol, 0.100 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100 ℃에서 아르곤 보호하에 교반하였다. 혼합물을 여과하였고 여과물을 감압 농축하여 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(5.00 g, 조생성물)을 흑색 오일로서 수득하였다. 오일을 어떠한 정제도 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: (ESI, m/z): 192.2 $[M-82+H]^+$.

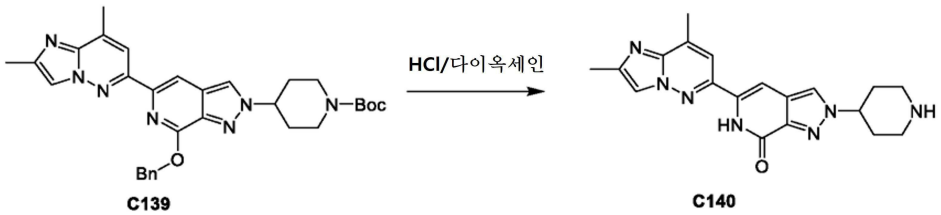
[0964] 중간체 C140의 합성



[0965]

[0966] 1,4-다이옥세인(1.60 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(7-벤질옥시-5-클로로-피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 452 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.40 mL) 중 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(185 mg, 677 umol, 1.50 eq), K_2CO_3(187 mg, 1.35 mmol, 3.00 eq) 및 [1,1-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(ii)(33.0 mg, 45.2 umol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 물(20.0 mL)을 반응물에 첨가하였고 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 황색 오일을 얻었다. 황색 오일을 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산 에틸/석유 에터 = 0/1 내지 3/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 80.0%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 554.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.65 (br s, 1 H) 8.08 - 8.23 (m, 1 H) 8.02 (br s, 1 H) 7.90 (br s, 1 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.33 - 7.48 (m, 3 H) 5.70 (br s, 2 H) 4.64 - 4.86 (m, 1 H) 3.93 - 4.21 (m, 4 H) 2.81 - 3.08 (m, 2 H) 2.62 (br s, 3 H) 2.41 (br s, 3 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 1.43 (br s, 9 H)

[0967] 화합물 139의 합성



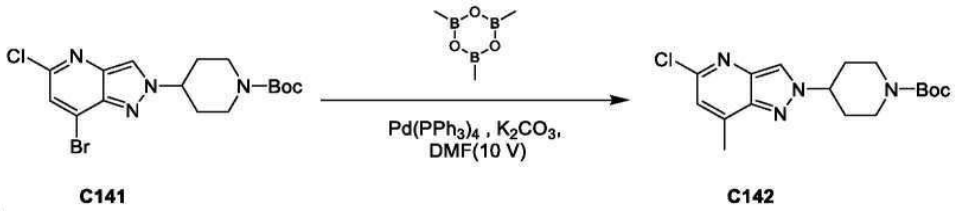
[0968]

[0969] HCl/다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[7-벤질옥시-5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)피라졸로

[3,4-c]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 90.3 umol, 1.00 eq)의 현탁액을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80 x 30 mm x 3 um; 이동상: [물(HCl)-아세토나이트릴]; B%: 1%-35%, 8분)로 정제하여 5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-2-(4-피페리딜)-6H-피라졸로[3,4-c]피리딘-7-온(15.0 mg, 44.3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS** (ESI, m/z): 364.0[M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.42 (s, 1 H) 8.31 (dd, J=10.21, 0.79 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 4.90 - 4.97 (m, 1 H) 3.65 (dt, J=12.99, 3.35 Hz, 2 H) 3.26 (br d, J=9.17 Hz, 2 H) 2.78 (d, J=0.73 Hz, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.41 - 2.51 (m, 4 H)

[0970] **실시예 73: 화합물 142의 합성**

[0971] 중간체 C142의 합성

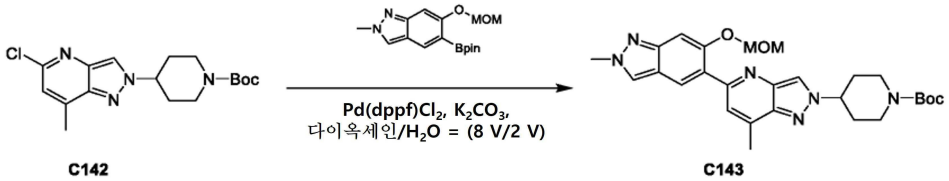


C141 C142

[0972]

[0973] 다이메틸폼아마이드(2.00 mL) 중 2,4,6-트라이메틸-1,3,5,2,4,6-트라이옥사트라이보리네인(362 mg, 1.44 mmol, 3.00 eq), 삼차-뷰틸 4-(7-브로모-5-클로로-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 481 umol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(265 mg, 1.92 mmol, 4.00 eq)의 혼합물에 테트라키스[트라이페닐포스핀]팔라듐(0)(55.5 mg, 48.1 umol, 0.100 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하고 염수(100 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고, 아세트산 에틸/석유 에터 = 0/1 내지 1/1로 용출하여 삼차-뷰틸 4-(5-클로로-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(50.0 mg, 23.7%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 351.2 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.71 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 4.43 - 4.94 (m, 1 H) 4.04 - 4.18 (m, 2 H) 2.83 - 3.10 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 2.12 (br d, J=11.49 Hz, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 1.43 (s, 9 H)

[0974] 중간체 C143의 합성

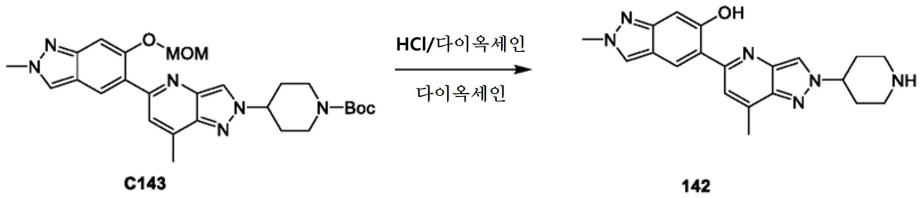


C142 C143

[0975]

[0976] 다이메틸폼아마이드(0.100 mL) 중 삼차-뷰틸 4-(5-클로로-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(80.0 mg, 228 umol, 1.00 eq)의 용액에 6-(메톡시메톡시)-2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸(108 mg, 342 umol, 1.50 eq), K_2CO_3(126 mg, 912 umol, 4.00 eq) 및 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)다이아세테이트(26.3 mg, 22.8 umol, 0.100 eq)를 첨가하였다. 반응물을 5시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 30 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-[6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(17.0 mg, 14.7%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 507.3 [M+H]$^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.69 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.36 (d, J=0.83 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 4.74 (tt, J=11.40, 3.92 Hz, 1 H) 4.13 (s, 5 H) 3.35 (s, 3 H) 2.86 - 3.07 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.15 (br d, J=9.78 Hz, 2 H) 1.89 - 2.08 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H)

[0977] 화합물 142의 합성



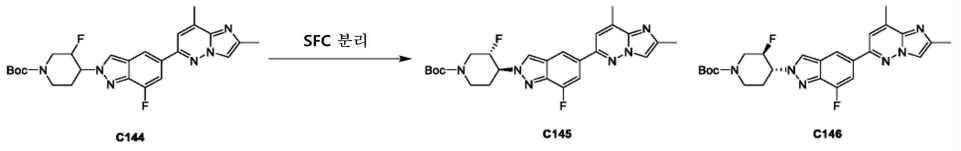
C143 142

[0978]

[0979] 다이옥세인(0.400 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-[6-(메톡시메톡시)-2-메틸-인다졸-5-일]-7-메틸-피라졸로[4,3-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(17.0 mg, 33.5 umol, 1.00 eq)의 혼합물을 HCl/다이옥세인(10.0 M, 0.40 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 2-메틸-5-[7-메틸-2-(4-피페리딜)피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일]인다졸-6-올(9.76 mg, 80.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 363.1 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.85 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.04 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.16 (tt, J=9.88, 5.05 Hz, 1 H) 4.25 (s, 3 H) 3.65 - 3.72 (m, 2 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.49 - 2.64 (m, 4 H)

[0980] **실시예 74: 화합물 167 및 168의 합성**

[0981] 중간체 C145 및 C146의 합성

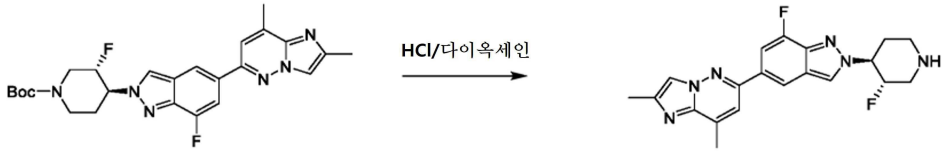


C144 C145 C146

[0982]

[0983] 중간체 C144(130 mg, 269 umol)를 SFC(컬럼: Phenomenex-셀룰로스-2(250 mm x 30 mm, 5 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O 메탄올]; B%: 45%-45%, 9분)로 분리하여 (3S,4S)-삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 15.3%)를 고체로서 수득하고 (3R,4R)-삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(59A, 40.0 mg, 15.3%)를 고체로서 수득하였다. **중간체 C145**: **LCMS**: (ESI, *m/z*): 483.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.18 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=0.86 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.70 (dd, J=12.59, 0.98 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 4.89 - 5.18 (m, 1 H) 4.50 - 4.77 (m, 2 H) 4.23 - 4.44 (m, 1 H) δ ppm 2.82 - 3.07 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.48 - 2.66 (m, 4 H) 2.21 - 2.35 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) **중간체 C146**: **LCMS**: (ESI, *m/z*): 483.2 $[M+H]^+$. ^{1}**H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.18 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.71 (d, J=12.59 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 4.92 - 5.19 (m, 1 H) 4.48 - 4.82 (m, 2 H) 4.18 - 4.45 (m, 1 H) 2.83 - 3.08 (m, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.48 - 2.64 (m, 4 H) 2.21 - 2.34 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H)

[0984] 화합물 167의 합성



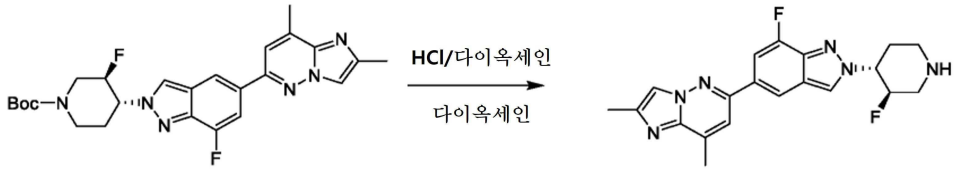
C145 167

[0985]

[0986] 다이옥세인(1.00 mL) 중 (3S,4S)-삼차-뷰틸 4-(5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-2H-인다졸-2-일)-3-플루오로피페리딘-1-카복실레이트(8A, 40.0 mg, 83.0 umol, 1.00 eq)의 혼합물을 HCl/다이옥세인(4 M, 980 uL, 38.6 eq)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-(7-플루오로-2-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(35.0 mg, 77.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 383.1 $[M+H]^+$. ^{1}**H**

NMR (400 MHz, 산화 중수소) δ ppm 8.67 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.98 (br d, J=5.50 Hz, 2 H) 7.68 (d, J=12.76 Hz, 1 H) 5.27 - 5.48 (m, 1 H) 5.18 (qd, J=9.96, 5.25 Hz, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.70 (br d, J=13.38 Hz, 1 H) 3.30 - 3.49 (m, 2 H) 2.63 (s, 5 H) 2.51 (s, 3 H)

[0987] 화합물 168의 합성



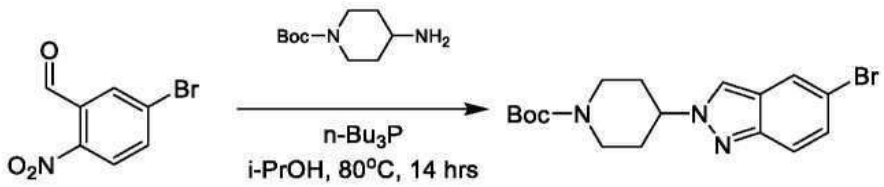
C146 168

[0988]

[0989] 다이옥세인(1.00 mL) 중 삼차-뷰틸 (3R,4R)-4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카복실레이트(40.0 mg, 83.0 umol, 1.00 eq)의 용액을 HCl/다이옥세인(4.00 M, 980 uL, 38.6 eq)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 6-(7-플루오로-2-((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(30.0 mg, 66.2%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, *m/z*): 383.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 산화 중수소) δ ppm 8.67 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.98 (d, J=7.00 Hz, 2 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 5.26 - 5.50 (m, 1 H) 5.18 (qd, J=9.94, 5.32 Hz, 1 H) 3.88 - 4.06 (m, 1 H) 3.71 (br d, J=13.26 Hz, 1 H) 3.27 - 3.51 (m, 2 H) 2.55 - 2.68 (m, 5 H) 2.51 (s, 3 H)

[0990] **실시예 75: 화합물 192의 합성**

[0991] 중간체 C148의 합성

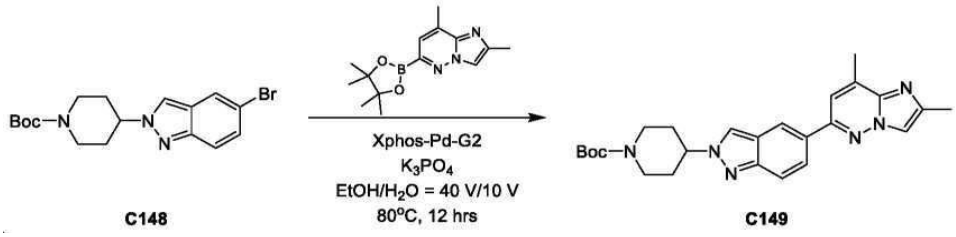


C147 C148

[0992]

[0993] 프로판-2-올(15.0 mL) 중 5-브로모-2-나이트로-벤즈알데하이드(41-1, 1.0 g, 4.35 mmol, 1.0 eq) 및 삼차-뷰틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트(957 mg, 4.78 mmol, 1.10 eq)의 혼합물을 2시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응물을 25 ℃까지 냉각하고 트라이뷰틸포스페인(2.64 g, 13.0 mmol, 3.22 mL, 3.0 eq)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. TLC(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1, Rf = 0.4)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(30.0 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(3 x 30.0 mL)로 추출하고 염수(30.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(41-3, 1.20 g, 72.5% 수율)를 오일로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 381.2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 4.55 (tt, J = 4.0, 11.5 Hz, 1H), 2.95 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

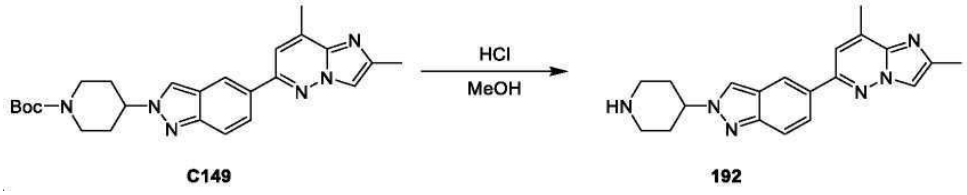
[0994] 중간체 C149의 합성



[0995]

[0996] 에탄올(20.0 mL) 및 H_2O(5.00 mL) 중 2,8-다이메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)이미다조[1,2-b]피리다진(143 mg, 525 umol, 1.0 eq), 삼차-뷰틸 4-(5-브로모인다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 525 umol, 1.0 eq) 및 인산 포타슘(446 mg, 2.10 mmol, 4.0 eq)의 혼합물에 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필-1,1'-바이페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-바이페닐)]팔라듐(II)(41.3 mg, 52.5 umol, 0.100 eq)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 12시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하고 염수(30.0 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였고, 여과물을 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(석유 에터/아세트산 에틸 = 5/1)로 정제하여 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(200 mg, 42.5%)를 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 447.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)

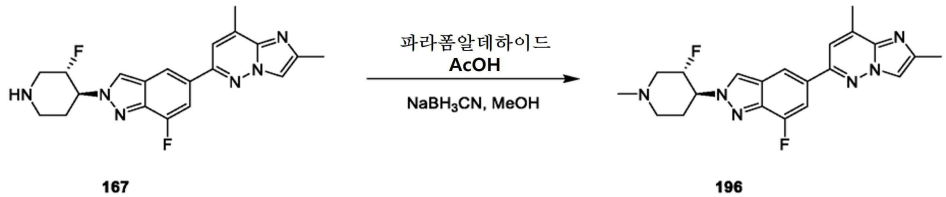
[0997] 화합물 192의 합성



[0998]

[0999] HCl/메탄올(4.0 M, 0.100 mL) 중 삼차-뷰틸 4-[5-(2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진-6-일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카복실레이트(41-4, 200 mg, 447 umol, 1.0 eq)의 용액을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 진공 건조시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 메틸 삼차-뷰틸 에터(5.00 mL)로 연화하고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 2,8-다이메틸-6-[2-(4-피페리딜)인다졸-5-일]이미다조[1,2-b]피리다진(69.9 mg, 42.8%)을 고체로서 수득하였다. LCMS: (ESI, m/z): 347.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 0.9, 6.1 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 1.7, 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.79 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.65 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.54 - 2.44 (m, 4H)

[1000] **실시예 76: 화합물 196의 합성**

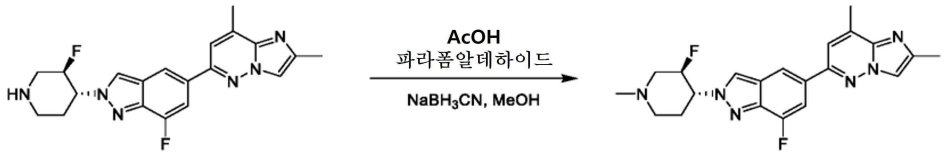


[1001]

[1002] 메탄올(0.300 mL) 중 6-(7-플루오로-2-((3S,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(35.0 mg, 91.6 umol, 1.00 eq)의 용액에 N,N-다이에틸에탄아민(21.8 mg, 215 umol, 2.75 eq) 및 파라폼알데하이드(2.36 mg, 78.5 umol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트산(0.010 mL) 및 소듐 사이아노보로-하이드라이드(12.3 mg, 196 umol, 2.50 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 필터 케이크를 분취용-

HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 x 40 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-[(3S,4S)-3-플루오로-1-메틸-4-피페리딜]인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(4.10 mg, 13.2%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 397.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.80 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.68 - 7.85 (m, 2 H) 4.96 - 5.24 (m, 1 H) 4.66 - 4.89 (m, 1 H) 3.29 (br d, J=5.38 Hz, 1 H) 2.89 (br d, J=11.38 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.08 - 2.29 (m, 4 H)

[1003] **실시예 77: 화합물 197의 합성**

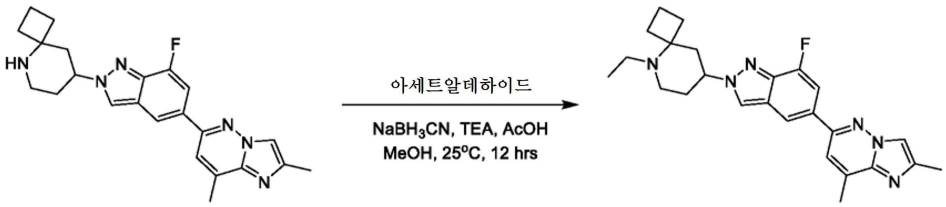


169 197

[1004]

[1005] 메탄올(0.300 mL) 중 6-(7-플루오로-2-((3R,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(30.0 mg, 78.5 umol, 1.00 eq)의 용액에 N,N-다이에틸에탄아민(21.8 mg, 215 umol, 2.75 eq) 및 파라폼알데하이드(2.36 mg, 78.5 umol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트산(0.01 mL) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(12.3 mg, 196 umol, 2.50 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 혼합물을 물(1 mL)로 퀜칭하고 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 x 40 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 6-(7-플루오로-2-((3R,4R)-3-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-일)-2,8-다이메틸이미다조[1,2-b]피리다진(8.10 mg, 26.0%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 397.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.80 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.68 - 7.82 (m, 2 H) 4.99 - 5.24 (m, 1 H) 4.68 - 4.85 (m, 1 H) 3.29 (br s, 1 H) 2.89 (br d, J=11.38 Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.09 - 2.29 (m, 4 H)

[1006] **실시예 78: 화합물 198의 합성**



189 198

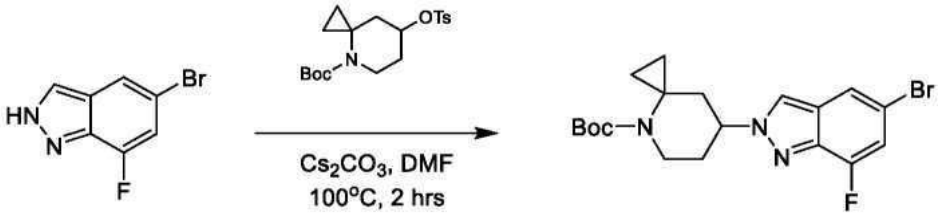
[1007]

[1008] 메탄올(0.400 mL) 중 6-[2-(5-아자스파이로[3.5]노난-8-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(40.0 mg, 98.8 umol, 1.00 eq)의 용액에 트라이에틸아민(20.0 mg, 197 umol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 아세트알데하이드(5.00 M, 39.5 uL, 2.00 eq), 아세트산(5.94 mg, 98.8 umol, 1.00 eq) 및 소듐 사이아노보로하이드라이드(9.32 mg, 148 umol, 1.50 eq)를 위의 혼합물에 0 ℃에서 N_2 보호하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(1.00 mL)로 퀜칭하고 아세트산 에틸(1.00 mL x 3)로 추출하고 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 6-[2-(5-에틸-5-아자스파이로[3.5]노난-8-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(13.0 mg, 30.3%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 433.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.57 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.77 (d, J=13.01 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 4.70 - 4.76 (m, 1 H) 3.10 - 3.16 (m, 1 H) 2.91 - 3.03 (m, 1 H) 2.63 - 2.75 (m, 4 H) 2.43 - 2.53 (m, 4 H) 2.40 (br dd, J=12.76, 2.00 Hz, 1 H) 2.23 - 2.36 (m, 3 H) 2.12 - 2.23 (m, 2 H) 1.95 (br d, J=12.76 Hz, 1 H) 1.76 - 1.92 (m, 3 H) 1.17 (t, J=7.19

Hz, 3 H)

[1009] **실시예 79: 화합물 204-206의 합성**

[1010] 중간체 C151의 합성

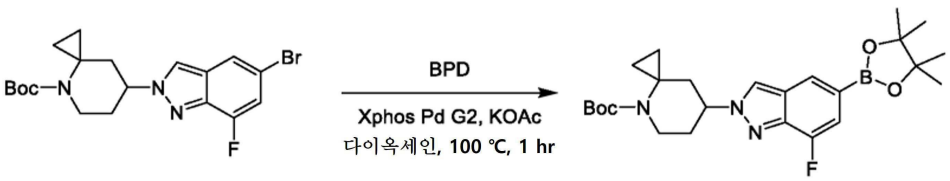


C150 C151

[1011]

[1012] N,N-다이메틸폼아마이드(25.0 mL) 중 5-브로모-7-플루오로-2H-인다졸(52-1, 1.00 g, 4.65 mmol, 1.00 eq) 및 삼차-뷰틸 7-(p-톨릴설폰일옥시)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(1.95 g, 5.12 mmol, 1.10 eq)의 용액에 Cs_2CO_3(4.55 g, 13.9 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(100.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge 분취용 OBD C18 150 x 40 mm x 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 60%-90%, 8분)로 정제하여 삼차-뷰틸 7-(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(1.10 g, 27.3%)를 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 368.5 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.58 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.50 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=11.01, 1.50 Hz, 1 H) 4.84 - 5.05 (m, 1 H) 4.01 - 4.06 (m, 1 H) 3.02 (br t, J=12.13 Hz, 1 H) 2.37 (br t, J=11.88 Hz, 1 H) 2.13 (br dd, J=12.51, 1.88 Hz, 1 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 1.53 (dd, J=12.44, 3.44 Hz, 1 H) 1.43 (s, 9 H) 1.14 - 1.17 (m, 1 H) 0.83 - 0.95 (m, 1 H) 0.54 - 0.72 (m, 2 H).

[1013] 중간체 C152의 합성

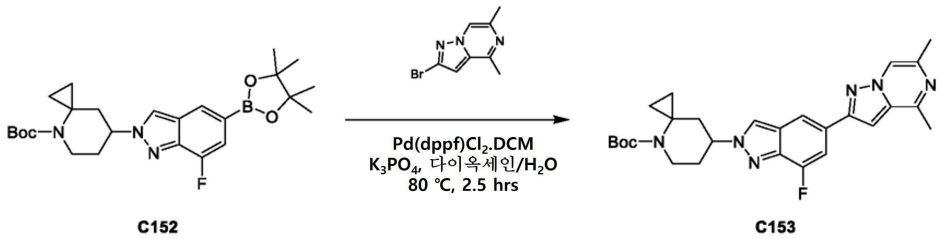


C151 C152

[1014]

[1015] 1,4-다이옥세인(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 7-(5-브로모-7-플루오로-인다졸-2-일)-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(200 mg, 471 umol, 1.00 eq) 및 비스(피나콜라토)다이보론(239 mg, 942 umol, 2.00 eq)의 용액에 아세트산 포타슘(138 mg, 1.41 mmol, 3.00 eq) 및 클로로(2-다이사이클로헥실포스피노-2′,4′,6′-트라이아이소프로필-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(37.0 mg, 47.1 umol, 0.10 eq)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 100 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였고 여과물을 진공 농축하여 삼차-뷰틸 7-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(52-5B, 524 mg, 미정제)를 오일로서 수득하였다. 오일을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 472.6 $[M+H]^+$.

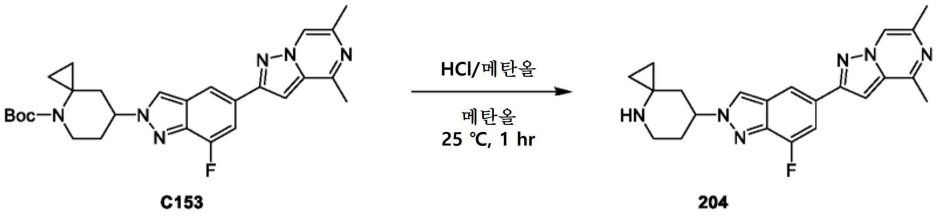
[1016] 중간체 C153의 합성



[1017]

[1018] 1,4-다이옥세인(1.26 mL) 중 삼차-뷰틸 7-[7-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(521 mg, 1.11 mmol, 2.00 eq) 및 2-브로모-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(125 mg, 552 umol, 1.00 eq)의 혼합물에 H_2O(0.260 mL) 중 K_3PO_4(352 mg, 1.66 mmol, 3.00 eq)의 용액 및 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센다이클로로 팔라듐(II)다이클로로메테인 복합체(36.0 mg, 55.2 umol, 0.10 eq)를 N_2 보호하에 연속으로 첨가하였다. 반응물을 2.5시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)로 희석하고 아세트산 에틸(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 석유에터/아세트산 에틸(10/1 내지 0/1)로 용출하여 삼차-뷰틸 7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(52-5, 80.0 mg, 29.4%)를 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 491.6 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.09 (s, 1 H) 8.03 - 8.06 (m, 2 H) 7.58 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 4.88 (tt, J=11.74, 4.14 Hz, 1 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 3.01 - 3.15 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.52 (s, 4 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 1.64 - 1.70 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 0.94 - 1.02 (m, 1 H) 0.81 - 0.92 (m, 1 H) 0.61 - 0.72 (m, 2 H).

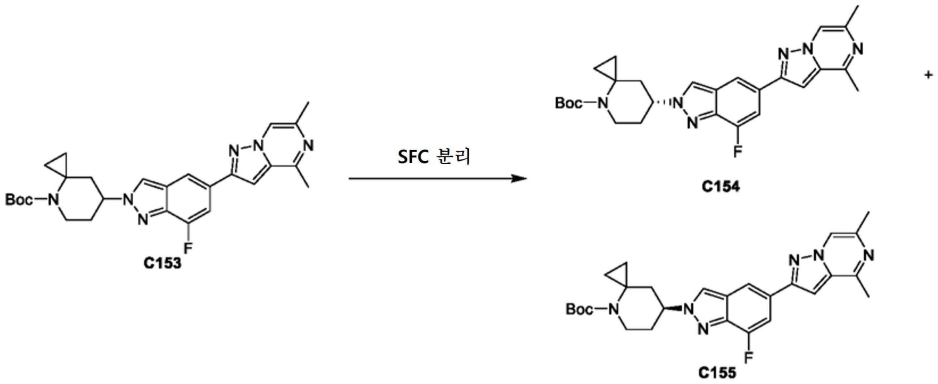
[1019] 화합물 204의 합성



[1020]

[1021] 메탄올(2.00 mL) 중 삼차-뷰틸 7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(52-5, 75.0 mg, 152 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/메탄올(4.00 M, 1.53 mL, 40.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 2-[2-(4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일)-7-플루오로-인다졸-5-일]-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(4.46 mg, 7.39%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 391.1 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.91 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.76 (dd, J=12.55, 1.00 Hz, 1 H) 5.04 - 5.17 (m, 1 H) 3.68 (dt, J=12.74, 3.48 Hz, 1 H) 3.38 - 3.50 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 2.52 - 2.59 (m, 2 H) 1.96 (dd, J=13.99, 3.45 Hz, 1 H) 1.12 - 1.21 (m, 2 H) 1.05 - 1.11 (m, 1 H) 0.96 - 1.02 (m, 1 H).

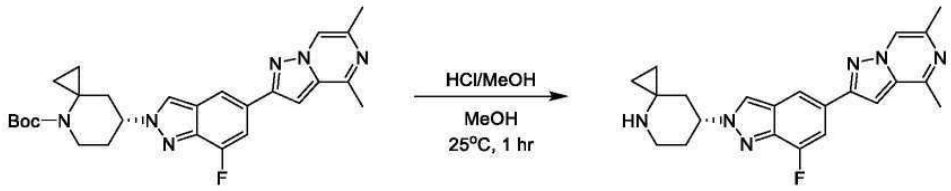
[1022] 중간체 C154 및 C155의 합성



[1023]

[1024] 중간체 C153(500 mg)을 SFC(컬럼: (s,s) WHELK-O1(250 mm x 30 mm, 5 um); 이동상: [0.1% NH_3H_2O 에탄올]; B%: 50%-50%, 10분)로 분리하여 삼차-뷰틸 (7R)-7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(140 mg, 28.0%)를 고체로서 수득하고 삼차-뷰틸 (7S)-7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(150 mg, 30.0%)를 고체로서 수득하였다. **중간체 C154: LCMS**: (ESI, *m/z*): 491.4 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.09 (s, 1 H) 8.02 - 8.06 (m, 2 H) 7.58 (dd, J=12.38, 1.00 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 4.79 - 4.98 (m, 1 H) 4.28 (br d, J=13.13 Hz, 1 H) 3.04 - 3.16 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.49 - 2.62 (m, 4 H) 2.33 (br d, J=11.13 Hz, 1 H) 2.06 - 2.21 (m, 1 H) 1.66 - 1.70 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 1.40 (dt, J=9.44, 6.66 Hz, 1 H) 0.92 - 1.04 (m, 1 H) 0.61 - 0.73 (m, 2 H) **중간체 C155: LCMS**: (ESI, *m/z*): 491.4 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 클로로폼-d) δ ppm 8.09 (s, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 2 H) 7.58 (dd, J=12.38, 0.88 Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 4.79 - 4.99 (m, 1 H) 4.28 (br d, J=13.63 Hz, 1 H) 2.98 - 3.19 (m, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.48 - 2.64 (m, 4 H) 2.22 - 2.39 (m, 1 H) 2.06 - 2.19 (m, 1 H) 1.66 - 1.70 (m, 1 H) 1.48 - 1.54 (m, 9 H) 1.40 (dt, J=9.44, 6.47 Hz, 1 H) 0.93 - 1.03 (m, 1 H) 0.62 - 0.72 (m, 2 H)

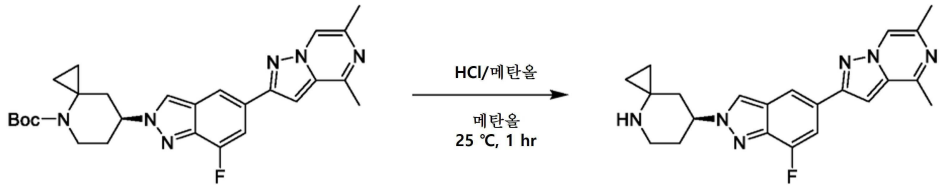
[1025] 화합물 206의 합성



[1026]

[1027] 메탄올(2.40 mL) 중 삼차-뷰틸 (7R)-7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(120 mg, 244 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/메탄올(4.00 M, 2.38 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. LCMS는 반응 혼합물이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 고체를 얻었다. 고체를 H_2O(5.00 mL)로 희석하고 동결건조하여 2-[2-[(7R)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(37.0 mg, 38.8%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 391.3 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.91 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=0.88 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.76 (dd, J=12.49, 0.94 Hz, 1 H) 5.04 - 5.17 (m, 1 H) 3.68 (dt, J=12.71, 3.31 Hz, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 2.92 (t, J=12.49 Hz, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.51 - 2.60 (m, 2 H) 1.89 - 2.00 (m, 1 H) 0.96 - 1.18 (m, 4 H).

[1028] 화합물 205의 합성

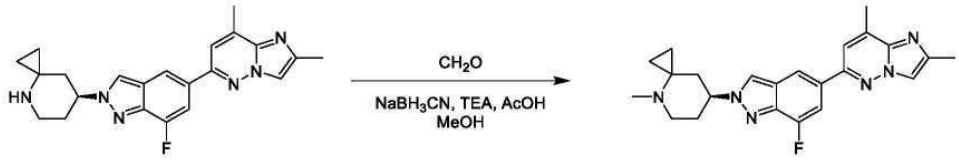


C155 205

[1029]

[1030] 메탄올(2.60 mL) 중 삼차-뷰틸 (7S)-7-[5-(4,6-다이메틸피라졸로[1,5-a]피라진-2-일)-7-플루오로-인다졸-2-일]-4-아자스파이로[2.5]옥테인-4-카복실레이트(52-5B, 130 mg, 265 umol, 1.00 eq)의 용액에 HCl/메탄올(4.00 M, 2.58 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 황색 고체를 얻었다. 고체를 H_2O(5.00 mL)로 희석하고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 건조시켜 2-[2-[(7S)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-4,6-다이메틸-피라졸로[1,5-a]피라진(53.5 mg, 51.7%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, *m/z*): 391.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.90 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.76 (dd, J=12.55, 1.00 Hz, 1 H) 5.04 - 5.14 (m, 1 H) 3.69 (dt, J=12.77, 3.53 Hz, 1 H) 3.39 - 3.51 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 2.65 (d, J=0.75 Hz, 3 H) 2.51 - 2.59 (m, 2 H) 1.91 (br d, J=5.90 Hz, 1 H) 0.96 - 1.20 (m, 4 H).

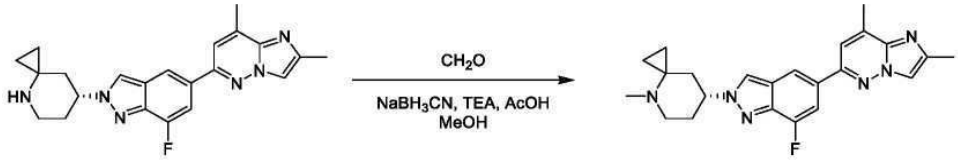
[1031] **실시예 80: 화합물 175의 합성**



[1032] 172 175

[1033] 메탄올(1.00 mL) 중 6-[2-[(7S)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(90.0 mg, 230 umol, 1.00 eq)의 용액에 트라이에틸아민(46.6 mg, 461 umol, 64.1 uL, 2.00 eq)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 폼알데하이드(55.3 mg, 1.84 mmol, 50.8 uL, 8.00 eq) 및 아세트산(27.6 mg, 461 umol, 26.3 uL, 2.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 25 ℃에서 교반하였고 소듐 사이아노보로하이드라이드(43.4 mg, 691 umol, 3.00 eq)를 혼합물에 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(5.00 mL)에 붓고 아세트산 에틸(5.00 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-[(7S)-4-메틸-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(EVAL-0167-0046, 82.0 mg, 88.0%)을 백색 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 405.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.55 (d, J=2.62 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 4.77 - 4.86 (m, 1 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.83 (br t, J=12.34 Hz, 1 H) 2.63 - 2.69 (m, 3 H) 2.51 - 2.61 (m, 4 H) 2.45 - 2.51 (m, 3 H) 1.97 (br dd, J=12.99, 1.55 Hz, 1 H) 1.34 (br dd, J=12.93, 2.09 Hz, 1 H) 0.72 - 0.80 (m, 2 H) 0.63 - 0.72 (m, 1 H) 0.52 - 0.61 (m, 1 H)

[1034] **실시예 81: 화합물 176의 합성**



[1035] 173 176

[1036] 메탄올(1.00 mL) 중 6-[2-[(7R)-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]-7-플루오로-인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(90.0 mg, 230 umol, 1.00 eq)의 용액에 트라이에틸아민(46.6 mg, 461 umol, 64.1 uL, 2.00 eq)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 25 ℃에서 교반하였다. 그 후, 폼알데하이드(55.3 mg, 1.84 mmol, 50.8 uL, 8.00 eq) 및 아세트산(27.6 mg, 461 umol, 26.3 uL, 2.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 25 ℃에서 교반하였고 소듐 사이아노보로하이드라이드(43.4 mg, 691 umol, 3.00 eq)를 혼합물에 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(5.00 mL)에 붓고 아세트산 에틸(5.00 mL x 3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 mm * 10 um; 이동상: [물(NH_4HCO_3)-아세토나이트릴]; B%: 30%-70%, 8분)로 정제하여 6-[7-플루오로-2-[(7R)-4-메틸-4-아자스파이로[2.5]옥탄-7-일]인다졸-5-일]-2,8-다이메틸-이미다조[1,2-b]피리다진(82.7 mg, 204 umol, 88.7%)을 고체로서 수득하였다. **LCMS**: (ESI, m/z): 405.2 $[M+H]^+$. **^{1}H NMR** (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 8.55 (d, J=2.74 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=0.95 Hz, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.75 (dd, J=13.05, 1.13 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=0.83 Hz, 1 H) 4.76 - 4.84 (m, 1 H) 3.13 - 3.25 (m, 1 H) 3.01 - 3.10 (m, 1 H) 2.83 (t, J=12.40 Hz, 1 H) 2.65 (d, J=0.72 Hz, 3 H) 2.51 - 2.61 (m, 4 H) 2.48 (s, 3 H) 1.97 (br dd, J=12.87, 1.79 Hz, 1 H) 1.30 - 1.40 (m, 1 H) 0.70 - 0.80 (m, 2 H) 0.62 - 0.70 (m, 1 H) 0.52 - 0.61 (m, 1 H)

[1037] **실시예 82: 스플라이스 변이체의 발현 수준을 모니터링하기 위한 예시적인 스플라이싱 분석**

[1038] 본원에 기재된 화합물을 이용하여 세포에서 RNA 전사체 존재비를 조절하였다. 정준 전사체에서의 엑손-엑손 접합부(CJ)의 형성을 탐지함으로써 표적 mRNA의 발현을 측정하였다. 대체 엑손과의 새로운 접합부(AJ)의 형성 증가를 관찰함으로써 화합물 매개 엑손-포함 발생을 탐지하였다. 실시간 qPCR 분석을 이용하여 이러한 스플라이싱 스위치를 탐지하고, 상이한 표적 유전자에 대한 다양한 화합물의 효력을 조사하였다. 고처리량 실시간 정량적 PCR[real time quantitative PCR, RT-qPCR] 분석은, 정규화에 사용되는, GAPDH 또는 GUSB 또는 PPIA인 대조 항존 유전자와 함께 예시적 유전자, 예컨대 HTT, SMN2, 및 MYB에 대한 이러한 두 가지 동형의 mRNA(CJ 및 AJ)를 측정하기 위해 개발되었다. 간단히 말해서, A673 또는 K562 세포주를 본원에 기재된 다양한 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)로 처리하였다. 처리 후, cDNA 합성에 이어서 qPCR로 세포 용해물의 샘플 각각에서 HTT, MYB, 또는 SMN2 mRNA 표적의 수준을 결정하였다.

[1039] 재료:

[1040] Cells-to-C_T 1단계 키트: ThermoFisher A25602, Cells-to-C_T 용해 시약: ThermoFisher 4391851C, TaqMan™ Fast Virus 1단계 마스터 믹스: ThermoFisher 4444436

[1041] GAPDH: VIC-PL, ThermoFisher 4326317E(분석: Hs99999905_m1) - K562/현탁 세포주에 이용됨

[1042] GUSB: VIC-PL, ThermoFisher 4326320E(분석: Hs99999908_m1) - K562/현탁 세포주에 이용됨

[1043] PPIA: VIC-PL, ThermoFisher 4326316E(분석: Hs99999904_m1) - A673/부착성 세포주에 이용됨

[1044] 프로브/프라이머 서열

[1045] 정준 접합부[Canonical junction, CJ]

[1046] HTT 프라이머 1: TCCTCCTGAGAAAGAGAAGGAC

[1047] HTT 프라이머 2: GCCTGGAGATCCAGACTCA

[1048] HTT CY5-프로브: /5Cy5/TGGCAACCCTTGAGGCCCTGTCCT/3IAbRQSp/

[1049] MYB 프라이머 1: CCTCATTGGTCACAAATTGACTG

[1050] MYB 프라이머 2: TGGAGAGCTTTCTAAGATTGACC

[1051] MYB CY5-프로브: /5Cy5/AGGAAAATACTGTTTTTAGAACCCCAG/3IAbRQSp/

[1052] 대체 접합부[Alternative junction, AJ]

[1053] HTT 프라이머 1: TCCTGAGAAAGAGAAGGACATTG

[1054] HTT 프라이머 2: CTGTGGGCTCCTGTAGAAATC

[1055] HTT FAM-프로브: /56-FAM/TGGCAACCC/ZEN/TTGAGAGGCAAGCCCT/3IABkFQ/

[1056] MYB 프라이머 1: CAACACCATTTCATAGAGACCAGAC

[1057] MYB 프라이머 2: GTTCTAAAATCATCCCTTGGCTTCTAAT

[1058] MYB FAM-프로브: /56-FAM/AAATACTGT/ZEN/ATAGGACCTCTTCTGACATCC/3IABkFQ/

[1059] 설명

[1060] A673 세포주를 10% FBS가 포함된 DMEM에서 배양하였다. 세포를 완전 성장 배지로 희석하고, 96웰 플레이트에 플레이팅하였다(웰당 100 ul 배지 중 15,000개 세포). 플레이트를 37 ℃에서 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션하여 세포가 부착되도록 하였다. 화합물의 11-포인트 3배 연속 희석물을 DMSO에서 만든 후 중간 플레이트에 있는 배지에서 희석하였다. 화합물을 웰에서 10 uM의 최종 농도에서 최고 용량으로 중간 플레이트에서 세포 플레이트로 옮겼다. 최종 DMSO 농도를 0.25% 이하로 유지하였다. 세포 플레이트를 37 ℃에서 5% CO_2에서 추가로 24시간 동안 인큐베이터로 되돌렸다.

[1061] K562 세포주를 10% FBS가 포함된 IMDM에서 배양하였다. K562의 경우, 세포를 완전 성장 배지로 희석시키고, 96웰 플레이트(웰당 50 uL 배지 중 50,000개 세포) 또는 384웰 플레이트(웰당 45 uL 배지 중 8,000-40,000개 세포)에 플레이팅하였다. 화합물의 11-포인트 3배 연속 희석물을 DMSO에서 만든 후 중간 플레이트에 있는 배지에서 희석하였다. 화합물을 웰에서 10 uM의 최종 농도에서 최고 용량으로 중간 플레이트에서 세포 플레이트로 옮겼다. 최종 DMSO 농도를 0.25% 이하로 유지하였다. 최종 부피는 96웰 플레이트의 경우 100 uL이고 384웰 플레이트의 경우 50 uL였다. 이어서 세포 플레이트를 37 ℃에서 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이터에 두었다.

[1062] 이어서 세포를 50 uL-100 uL의 차가운 PBS로 부드럽게 세척한 후 용해 완충액을 첨가하였다. 30 uL-50 uL의 실온 용해 완충액 + DNAse I(및 임의로 RNAsin)을 각 웰에 첨가하였다. 세포를 실온에서 5-10분 동안 철저히 진탕/혼합하여 용해가 일어나도록 한 후, 실온 정지 용액 3 uL-5 uL를 첨가하고, 웰을 다시 진탕/혼합하였다. 2-5분 후, 세포 용해물 플레이트를 RT-qPCR 반응 설정을 위해 얼음으로 옮겼다. 또한 용해물을 나중에 사용하기 위해 -80 ℃에서 동결시킬 수 있다.

[1063] 일부 경우에, 직접 용해 완충액을 사용하였다. 적절한 부피의 3X 용해 완충액(10 mM의 트리스, 150 mM의 NaCl, 1.5%-2.5% Igepal 및 0.1-1 U/uL RNAsin, pH 7.4)을 배지 중 K562 또는 A673 세포에 직접 첨가하고, 3회 피펫팅하여 혼합하였다. 이어서 플레이트를 20-50분 동안 실온에서 진탕/왕복식 진탕하면서 인큐베이션하여 용해가 일어나도록 하였다. 이 시간 후, 세포 용해물 플레이트를 얼음으로 옮겨 RT-qPCR 반응을 설정하였다. 또한 용해물을 나중에 사용하기 위해 -80 ℃에서 동결시킬 수 있다.

[1064] 10 uL RT-qPCR 반응을 설정하기 위해 세포 용해물을 아래 표에 따른 마스터 믹스가 포함된 384 웰 qPCR 플레이트로 옮겼다. 플레이트를 밀봉하고, 부드럽게 와동시키고, 스핀다운시킨 후 실행하였다. 반응이 20 uL로 수행되는 일부 경우에 부피를 이에 따라 조정하였다. 아래 표는 RT-qPCR 반응물의 성분을 요약한 것이다.

성분	1X
Taqman 1-단계 RT-qPCR 믹스(4X)	2.5
20X AJ 프라이머+프로브(FAM)	0.5
20X CJ 프라이머+프로브(CY5)	0.5
20X PPIA 대조군(VIC)	0.5
세포 용해물(1X)	1-2
H_2O	4-5
총 부피	10

[1065]

[1066] 다음의 빠른 사이클링 조건하에 QuantStudio (ThermoFisher)를 사용하여 RT-qPCR 반응을 수행하였다. 모든 샘플 및 표준을 적어도 이중으로 분석하였다. 일부 경우에, qPCR을 이용한 진행 전에 모든 플레이트에 대해 5-10분의 벌크 실온[RT] 단계를 완료하였다. 아래 표는 PCR 사이클을 요약한 것이다.

단계	사이클 #	온도	시간
RT 단계	1	50 ℃	5 분
RT 비활성화/초기 변성	1	95 ℃	20 초
증폭	40	95 ℃	3 초
		60 ℃	30 초

[1067]

[1068] 먼저 ΔCt 대 항존 유전자를 결정함으로써 데이터 분석을 수행하였다. 이어서 이 ΔCt를 DMSO 대조군(ΔΔCt)에 대해 정규화하고, 2^(-ΔΔCt) 수식을 사용하여 상대 정량[relative quantification, RQ]으로 변환하였다. 이어서, 96 웰 포맷(웰당 50,000 K562 세포 및 웰당 15,000 A673 세포)의 HTT-CJ 및 MYB-CJ에 대해 각각 3.5 및 4.0 ΔCt의 분석 창 및 HTT-AJ 및 MYB-AJ에 대해 각각 9 및 3 ΔCt의 분석 창 및 384 웰 포맷(웰 예시당 8,000 K562 세포)의 HTT-CJ 및 MYB-CJ에 대해 각각 3 및 4 ΔCt의 분석 창 및 HTT-AJ 및 MYB-AJ에 대해 각각 5 및 3 ΔCt의 분석 창을 임의로 설정함으로써 RQ를 반응 백분율로 전환시켰다. 이러한 분석 창은 가장 큰 활성을 갖는 화합물의 고농도에서 관찰된 최대 조절에 상응한다. 이어서 응답 백분율을 4 매개변수 로지스틱 방정식에 피팅하여 화합물 처리의 농도 의존성을 평가하였다. AJ mRNA의 증가는 AC_{50}(AJ 증가에서 50% 반응을 갖는 화합물 농도)으로 보고되는 반면 CJ mRNA 수준의 감소는 IC_{50}(CJ 감소에서 50% 반응을 갖는 화합물 농도)으로 보고된다.

[1069] 이러한 결과의 요약이 표 2에 예시되어 있으며, 여기서 'A'는 100 nM 미만의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내고, 'B'는 100 nM 내지 1 μM의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내며, 'C'는 1 μM 내지 10 μM의 AC_{50}/IC_{50}을 나타내고, 'D'는 10 μM 초과의 AC_{50}/IC_{50}을 나타낸다.

[1070] **[표 2]** 예시적 화합물에 의한 RNA 스플라이싱의 조절

화합물 번호	HTT CJ IC_{50}	HTT AJ AC_{50}	MYB CJ IC_{50}	MYB AJ AC_{50}
103	B	B	C	C
104	B	B	C	C
105	B	B	B	C
107	B	B	B	B
108	B	B	B	C
109	A	B	B	B
110	B	C	B	B
113	C	C	D	D
114	D	D	D	D
115	C	C	D	C
117	D	C	D	C
119	D	D	D	D
120	C	D	D	C
121	D	D	D	D
122	A	A	A	A
123	B	B	C	C
124	A	A	B	B
125	B	B	B	B
126	C	D	D	D

화합물 번호	HTT CJ IC_{50}	HTT AJ AC_{50}	MYB CJ IC_{50}	MYB AJ AC_{50}
127	A	B	B	B
129	A	A	B	B
130	A	A	B	B
132	B	B	C	C
133	A	A	B	B
134	C	D	C	D
135	B	B	B	B
136	A	A	B	B
137	A	A	B	B
138	A	B	B	C
139	A	A	B	B
140	C	C	C	C
141	D	D	D	D
143	B	B	B	B
144	D	D	D	D
145	B	B	C	B
146	A	A	B	B
147	B	B	B	B
148	C	D	D	D

[1071]

화합물 번호	HTT CJ IC_{50}	HTT AJ AC_{50}	MYB CJ IC_{50}	MYB AJ AC_{50}
149	A	A	B	B
150	A	A	B	B
151	A	A	A	B
152	A	B	B	B
153	D	C	C	D
154	A	B	B	B
155	A	B	B	B
156	B	B	C	C
157	D	D	C	D
158	D	D	D	D
159	D	D	D	D
160	A	A	B	B
161	B	C	C	C
162	D	D	D	D
163	D	D	D	D
164	A	A	B	B
165	D	D	D	D
166	A	A	B	B
167	B	B	C	C
168	A	B	B	B
171	A	A	B	B
172	A	A	A	A

화합물 번호	HTT CJ IC_{50}	HTT AJ AC_{50}	MYB CJ IC_{50}	MYB AJ AC_{50}
173	A	A	B	B
174	A	A	B	B
175	A	A	B	A
176	A	A	B	C
177	A	A	B	B
180	A	A	B	B
183	A	A	B	B
186	A	A	B	B
189	A	A	B	B
192	A	B	B	B
196	C	C	D	C
197	B	B	C	C
198	A	A	B	B
201	B	C	C	C
204	B	B	C	C
205	B	B	C	B
206	A	B	B	B
207	B	B	B	B
208	D	D	D	D
211	A	B	B	B
212	A	A	B	B

[1072]

[1073] 위에 제공된 프로토콜을 사용하여 더 큰 유전자 패널에 대해 추가 연구를 수행하였다. 측면 상류 및 하류 엑손 사이의 접합을 사용하여 정준 접합 qPCR 분석을 설계하였다. 정방향 프라이머, 역방향 프라이머 또는 CY5-표지된 5' 뉴클레아제 프로브(ZEN / Iowa Black FQ와 같은 3' 소광제 포함) 중 적어도 하나는 CJ mRNA 전사체를 포획하기 위해 엑손 접합부와 중첩되도록 설계하였다. BLAST를 사용하여 프로브 세트의 특이성을 확인하였으며, 이들의 설계 중에 용융 온도, GC 함량, 앰플리콘 크기 및 프라이머 이량체 형성과 같은 매개변수를 고려한다. 이 패널에서 분석된 4개의 예시적인 유전자(HTT, SMN2, MYB, 및 표적 C)에 대한 CJ mRNA 수준의 감소에 대한 데

이터는 IC_{50}(CJ 감소에서 50% 반응을 갖는 화합물 농도)으로 보고된다.

[1074] 이러한 결과의 요약이 표 3에 예시되어 있으며, 여기서 'A'는 100 nM 미만의 IC_{50}을 나타내고, 'B'는 100 nM 내지 1 μM의 IC_{50}을 나타내며, 'C'는 1 μM 내지 10 μM의 IC_{50}을 나타내고, 'D'는 10 μM 초과의 IC_{50}을 나타낸다.

[1075] **[표 3]** 예시적 화합물에 의한 RNA 스플라이싱의 조절

[1076]

화합물 번호	표적 C CJ IC_{50}	HTT CJ IC_{50}	MYB CJ IC_{50}	SMN2 CJ IC_{50}
103	C	B	C	B
104	C	B	C	A
105	B	B	B	A
107	B	B	B	A
108	C	B	B	B
109	B	A	B	A
110	C	B	B	A
113	D	C	D	C
114	D	D	D	C
115	C	C	D	B
117	D	D	D	B
119	D	D	D	C
120	D	C	D	B
121	D	D	D	C
122	A	A	A	A
123	C	B	C	B
124	B	A	B	A
125	B	B	B	A
126	C	C	D	C
127	B	A	B	A
129	B	A	B	A
130	B	A	B	A
132	C	B	C	B
133	B	A	B	A
134	D	C	C	B
135	B	B	B	A
136	B	A	B	A

화합물 번호	표적 C CJ IC_{50}	HTT CJ IC_{50}	MYB CJ IC_{50}	SMN2 CJ IC_{50}
137	B	A	B	A
138	B	A	B	A
139	B	A	B	A
140	C	C	C	B
141	D	D	D	C
143	B	B	B	A
144	D	D	D	C
145	B	B	C	A
146	B	A	B	A
147	B	B	B	B
148	D	C	D	C
149	A	A	B	A
150	B	A	B	A
151	A	A	A	A
152	B	A	B	A
153	D	D	C	D
154	B	A	B	A
155	B	A	B	A
156	C	B	C	B
157	D	D	C	C
158	D	D	D	C
159	D	D	D	D
160	B	A	B	A
161	C	B	C	B
162	D	D	D	C
163	D	D	D	C
164	B	A	B	A

[1077]

화합물 번호	표적 C CJ IC_{50}	HTT CJ IC_{50}	MYB CJ IC_{50}	SMN2 CJ IC_{50}
165	D	D	D	D
166	B	A	B	A
167	B	B	C	A
168	B	A	B	A
171	A	A	B	A
172	A	A	A	A
173	B	A	B	A
174	A	A	B	A
175	A	A	B	-
176	B	A	B	-
177	A	A	B	A
180	B	A	B	A
183	A	A	B	A
186	A	A	B	A

화합물 번호	표적 C CJ IC_{50}	HTT CJ IC_{50}	MYB CJ IC_{50}	SMN2 CJ IC_{50}
189	B	A	B	A
192	B	A	B	A
196	D	C	D	B
197	C	B	C	B
198	A	A	B	A
201	C	B	C	B
204	B	B	C	B
205	C	B	C	B
206	B	A	B	B
207	C	B	B	A
208	D	D	D	C
211	-	A	B	A
212	B	A	B	A

[1078] **실시예 83: 세포 생존율에 대한 예시적인 화합물의 효과 조사**

[1079] 본원에 기재된 화합물을 Cell Titer Glo 2.0 분석을 이용하여 K562(인간 만성 골수성 백혈병) 및 SH-SY5Y(인간

신경모세포종) 세포에서 독성에 대해 스크리닝하였다.

[1080] 재료:

[1081] 프로메가 CellTiter-Glo® 2.0 세포 생존율 분석(카탈로그 번호 G9241)

[1082] Corning 384 웰 TC-처리된 마이크로플레이트(카탈로그 번호 3570)

[1083] 설명:

[1084] 세포를 384 웰 불투명 플레이트에서 10% FBS가 보충된 45 μL의 IMDM 중 웰당 500 세포(K562 세포)로 플레이팅하였다. 배지만 함유하는 웰을 공 대조군으로 이용하였다. 시험 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)을 DMSO에서 먼저 연속 희석한 후, IMDM + 10% FBS를 이용하여 1:100으로 희석하였다. 각각의 웰 내 DMSO의 최종 농도는 0.1%이었다. 72시간 동안 37 ℃ 및 5% CO_2에서 세포를 인큐베이션한 후, Cell Titer Glo 2.0 시약으로 분석하였다.

[1085] 생존율에 대한 결과의 요약이 표 4에 예시되어 있으며, 여기서 A는 K562 세포에서 100 nM 미만을 나타내고, B는 100-1000 nM을 나타내며, C는 1000-9999 nM을 나타내고, D는 10 μM 초과를 나타낸다.

[1086] **[표 4] 세포 생존율에 대한 예시적인 화합물의 효과**

[1087]

화합물 번호	K562 GI_{50}(nM)	화합물 번호	K562 GI_{50}(nM)
103	C	129	B
104	C	130	B
105	B	132	C
107	B	133	B
108	B	134	C
109	B	135	B
110	C	136	B
113	C	137	B
114	D	138	C
115	C	140	D
117	C	143	B
119	D	144	C
120	C	145	C
121	C	146	B
122	A	147	B
123	C	148	D
124	B	149	A
125	B	154	B
126	D	155	B
127	B	156	C

[1088]

화합물 번호	K562 GI_{50}(nM)
157	D
158	C
159	D
160	B
161	C
162	C
163	C
164	B
165	D
166	C
167	C
168	B
171	B
172	B
173	B
174	B

화합물 번호	K562 GI_{50}(nM)
175	B
176	B
177	B
180	B
183	B
186	B
189	B
192	B
196	D
197	C
198	B
201	C
204	C
205	C
206	B
212	B

[1089] **실시예 84: 단백질 풍부도에 대한 예시적인 화합물의 효과 평가**

[1090] HiBit 분석 시스템(프로메가)을 사용하여 정량적 단백질 풍부도에 대한 효과를 스크리닝하기 위해 본원에 기재된 화합물을 이용하였다. 발광 신호를 생성하기 위해 NanoBiT 효소를 재구성하기 위해 분할 보완 분석 포맷을 이용하는 Nano-Glo HiBiT 용해 검출 시스템을 이용하여 발광을 통해 세포 배양물에서 발현된 HiBit-태그된 단백질 표적의 단백질 수준을 측정함으로써 정량적 단백질 풍부도를 결정하였다. 내인성 단백질 표적이 HiBiT 펩타이드 태그를 사용하여 변형될 수 있고 화합물 처리 후 이들의 풍부도가 평가될 수 있도록 단백질 풍부도 분석을 개발하였다. 간단히 말해서, HiBiT 변형을 함유한 K562 세포주를 본원에 기재된 다양한 화합물(예를 들어, 화학식 I, II, 또는 III의 화합물)로 처리하였다. 24시간 동안의 처리 후, 특정 표적의 단백질 풍부도는 발광을 측정하여 결정하였다.

[1091] 재료:

[1092] 프로메가 Nano-Glo HiBiT 용해 검출 시스템(카탈로그 번호 N3030)

[1093] Corning 384 웰 TC-처리된 마이크로플레이트(카탈로그 번호 3570)

[1094] Synthego 조작 세포 녹-인 클론

[1095] **[표 5]** 유전자 변형 HiBiT 세포주의 설계

세포주	유전자	변형	가이드 RNA 서열	가이드 RNA 절단 위치	공여자 서열
K562	MYB	HiBiT	GCGCCATGGC CCGAAGACCC	chr6:135,181,526	CGGTGCGGTCCCCGCGGCTCTCGGCGG AGCCCCGCGCCCGCCGCGCCATGgtga gcggctggcggctgttcaagaagatta gcGGCAGCTCCGGAGGATCTAGCGGCG CCCGAAGACCCCGGCACAGgtaacggg gagccgggcgggcggccgaggg
K562	HTT	HiBiT	CAGCTTTTCC AGGGTCGCCA	chr4:3,074,830	CGAGTCGGCCCGAGGCCTCCGGGGACT GCCGTGCCGGGCGGGAGACCGCCATGg tgagcggctggcggctgttcaagaaga ttagcGGCAGCTCCGGAGGATCTAGCG GCGCGACCCTGGAAAAGCTGATGAAGG CCTTCGAGTCCCTCAAGTCCTTCCA

[1096]

[1097] 설명:

[1098] 세포를 10% FBS가 포함된 IMDM에서 유지하였다. 분석 전, 세포를 페놀프탈레인 무함유 성장배지(IMDM + 1% FBS 배지)로 희석하고 (표 6에 나열된 각각의 세포주에 대한) 웰당 10000세포의 밀도에서 384 웰 플레이트 내에 파종하였다. 각각의 화합물을 웰 내 10 μM의 최종 농도에서 최고 용량을 이용하여 DMSO 내 10-포인트 3배 연속 희석물로서 제조하였다. 비변형 K562 세포를 DMSO와 함께 미리 지정된 밀도에서 첨가하여 분석 기준선으로 이용하고 양성 대조군[positive control, PC]과 각각의 변형된 세포주만을 포함하는 DMSO를 음성 대조군[negative control, NC] 컬럼에 첨가하였다. 최종 DMSO 농도를 0.25% 이하로 유지하였다. 처리된 세포 플레이트를 37 ℃에서 5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이터에 두었다. 24시간 후, 25 μL의 완전한 HiBit 용해 시약을 실온에서 각각의 웰에 첨가하고(예를 들어, 하나의 플레이트가 10 mL 용해 완충액, 100 μL LgBiT 단백질, 200 μL 용해 기질을 필요로 함), 600 RPM에서 5분 동안 진탕시킨 후, 신호를 안정화하기 위해 10분 동안 정치시킨 후, 500 ms 측정 시간으로 Spark Cyto 플레이트 판독기(Tecan)상에서 판독하였다.

[1099] 표 6 내 각각의 표적의 단백질 풍부도에 대한 화합물의 효과를 측정하기 위해, 각각의 세포주에 대한 반응 백분율을 각각의 화합물 농도에서 다음과 같이 계산하였다.

[1100] 반응% = 100 * (S - PC)/(NC - PC)

[1101] 각 농도에서 정규화된 반응에 대해, 4-매개변수 로지스틱 회귀를 데이터에 맞추었고, 반응을 50% 값에서 보간하여 50%(IC_{50})에서 단백질 풍부도에 대한 농도를 미처리 대조군으로 결정할 수 있다.

[1102] 단백질 풍부도에 대한 결과의 요약이 표 6에 예시되어 있으며, 여기서 A는 100 nM 미만을 나타내고, B는 100-1000 nM을 나타내며, C는 1000-9999 nM을 나타내고, D는 10 μM 초과를 나타낸다.

[1103] [표 6] 단백질 풍부도에 대한 예시적인 화합물의 효과

화합물 번호	MYB	표적 C	HTT
103	C	B	B
104	B	B	B
105	B	B	B
107	B	B	B
108	B	B	B
109	B	A	A
110	B	B	B
113	C	C	C
114	D	D	D
115	C	C	C
117	C	D	C
119	C	D	D
120	C	D	C
121	D	D	D
122	A	A	A
123	C	B	B
124	B	A	A
125	B	A	A
126	D	C	C
127	B	A	A
129	B	A	A
130	B	A	A
132	C	B	B
133	B	A	A
134	C	C	C
135	B	B	A
136	B	A	A
137	B	A	A
138	B	B	B
139	B	B	B
140	C	C	C
141	D	D	D
143	B	B	B
144	C	C	C
145	B	B	B

화합물 번호	MYB	표적 C	HTT
146	B	A	A
147	B	B	B
148	D	D	C
149	B	A	A
150	B	A	A
151	A	A	A
152	B	B	A
153	C	C	C
154	B	A	A
155	B	B	A
156	C	C	B
157	C	D	C
158	C	C	C
159	D	D	D
160	B	A	A
161	C	C	B
162	C	C	C
163	C	C	C
164	B	A	A
165	D	D	D
166	B	B	A
167	C	B	B
168	B	B	A
171	B	A	A
172	A	A	A
173	B	A	A
174	B	A	A
177	B	A	A
180	B	A	A
183	B	A	A
186	B	A	A
189	B	A	A
192	B	B	A
212	B	A	A

[1104]

[1105] 등가물 및 범위

[1106] 본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개된 특허 출원, 저널 논문, 및 기타 간행물을 언급하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고 문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 충돌이 있는 경우 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정 구현예는 임의의 하나 이상의 청구항에서 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 구현예는 당업자에게 공지된 것으로 간주되므로, 배제한다고 본원에 명시적으로 기재되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정 구현예는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 관계없이 어떤 이유로든 청구항에서 배제될 수 있다.

[1107] 당업자는 본원에 기술된 특정 구현예에 대한 많은 등가물을 단지 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 구현예의 범위는 위의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 도면, 또는 실시예에 한정되는 것으로 의도되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 당업자는 다음의 청구범위에 정의된 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.